



GUIA CLINICA USO DE INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO Y DERIVADOS LIPOTRANSFERENCIA

setgra

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE DE GRASA



SECPRE



Redacción:

Dr. D. Jesús Benito Ruiz

Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Secretario de la Sociedad Española de aplicaciones terapéuticas de Trasplante de Grasa (SETGRA)

Vicepresidente de Cirugía Estética de la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE)

Vicepresidente de la Asociación Española de Cirugía Estética Plástica (AECEP)

Miembro de la International Federation for Adipose Therapeutic Sciences (IFATS)

Assistant National Secretary of the International Society of esthetic Plastic Surgery (ISAPS).

Colaborador:

Dr. D. Joan Fontdevila Font

Especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Jefe de Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Clínic de Barcelona

Vicepresidente de la Sociedad Española de aplicaciones terapéuticas de Trasplante de Grasa (SETGRA)

Miembro Numerario de la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE)

AGRADECIMIENTOS

Dra. Dña. Silvia Cutillas Castell

Coordinadora Mèdica de Teixits

Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)

Servei Català de la Salut (CatSalut)

INTRODUCCION

La primera referencia histórica de la que se tiene conocimiento respecto a la transferencia de tejido adiposo corresponde a Neuber, que trasplanta fragmentos de tejido adiposo de 1 cm. Del antebrazo a la cara. Lexer en 1910 utiliza grasa para la hemiatrofia facial y aumento malar y Bruning en 1919 reporta la primera inyección con grasa a través de una aguja en 1919 (1). Peer en 1950 refiere un 40-50% de retención de grasa trasplantada al año (2). La introducción de la liposucción aumentó el interés por la lipotransferencia (3,4).

En 1987 Bircoll (5) introduce el uso de tejido adiposo como material de aumento para la mama, pero le llueven las críticas al ir acumulándose malas experiencias y complicaciones por esteatonecrosis. Por ello que un panel de expertos de la American Society for Plastic and Reconstructive Surgery emite un comunicado desaconsejando su práctica. Se debe a Coleman la estandarización de un procedimiento atraumático que permite conseguir buenos y reproducibles resultados con los injertos de tejido adiposo y que denominó Lipoestructura™ (6). Básicamente consiste en una obtención atraumática de la grasa (con cánulas romas de 3 mm y jeringas de 10 mm), centrifugación a 1286 g (3000 rpm con la centrífuga de Coleman) durante 3 minutos para separar las células adiposas de los componentes sanguíneos y células rotas, y transferencia al tejido mediante cánulas romas de unos 2-3 mm en múltiples pases, usando 1 cc en cada pase. La importancia de depositar microinjertos ya había sido apuntada por Bircoll y para Coleman es la parte más importante del procedimiento. En 1993 Carpaneda y Ribeiro Carpaneda y Ribeiro comparan la viabilidad de diversos cilindros de grasa y encuentran que la supervivencia es mayor en los que tienen menos de 3 mm de diámetro. La parte central de los injertos de más de 3.5 mm se encontraba necrosada (7). Esta observación ha sido confirmada más recientemente por los trabajos de Eto et al. (8) que mostró que los adipocitos de un injerto comienzan a morir en el día uno y que solo algunos adipocitos dentro de las 300 µm del borde del tejido sobreviven.

Pero el mayor interés en el tejido adiposo nace del descubrimiento de una población de células troncales pluripotenciales (9,10). Estas células se obtienen a partir del lipoaspirado y tienen la capacidad de diferenciación en varias líneas celulares mesodérmicas (adipogénicas, osteogénicas y condrogénicas) y también tienen la propiedad de la clonogenicidad (diferenciación en varias líneas celulares de clones de células madre individuales). En la Reunion de la IFATS del 2004 (*International Federation of Adipose Therapeutics and Science*) se acordó denominarlas **ASC** (Adipose-derived Stem Cells).

La digestión enzimática y el centrifugado del lipoaspirado libera una población heterogénea de células que se llaman *stromal vascular fraction* (SVF) o fracción estromal vascular. Esta fracción vascular se puede usar directamente o bien se pueden seleccionar las ASC y cultivarlas. Tanto la SVF como las ASC se han ensayado y se están probado en numerosos estudios experimentales y clínicos. Para los ensayos clínicos se han tenido que desarrollar buenas prácticas de producción (GMP o Good

Manufacturing Practices) y diversas autoridades reguladoras han desarrollado guías para la producción de ASC (considerado como producto biológico). Estos productos se dividen en aquellos que son mínimamente manipulados (por ejemplo la obtención y uso de la SVF) y los que son más que mínimamente manipulados (que incluye la expansión celular de las ASC). Algunas de estas directivas se encuentran recogidas en:

- Legislación relativa a la Investigación con Células Troncales (R.D. 2132/2004 Normas y Procedimientos de la Comisión de Seguimiento Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos).
- Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de Febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Bruselas, 16. 11. 2005.
- Real Decreto 477/2014, del 13 de Junio de 2014.

La SVF entra en la categoría de productos mínimamente manipulados y que se puede procesar en quirófano. Este procesado puede ser manual o automatizado con máquinas o dispositivos diseñadas como Cellution (Cytora Therapeutics, San Diego, USA), Cha-Station (PNC International), GID-SVF1 (GID-Therapeutics). Estos aparatos pueden proveer de SVF en un plazo de entre una y dos horas.

PROCEDIMIENTO DEL INJERTO DE TEJIDO ADIPOSO (LIPOTRANSFERENCIA)

No hay evidencia científica suficiente que permita la estandarización de los procedimientos. Desde el año 2011, sólo hay cinco ensayos clínicos y 32 estudios comparativos prospectivos (11)

1. Obtención

a. ¿Cuál es la mejor zona donante?

No hay uniformidad de opiniones ni de resultados en cuanto a los distintos trabajos realizados. Para unos el abdomen, sobre todo la parte baja del mismo, es la más rica en células madre (hay que tener en cuenta que se supone que a mayor concentración de ASCs, mayor supervivencia del injerto). Para Fraser (12) la mejor zona donante es la cadera y para Rohrich y cols (13). No hay diferencia entre zonas dadoras (nivel de evidencia 1) (14).

Recomendación:

- **no hay diferencia entre zonas donantes**

b. Efecto de la anestesia local

La anestesia local (lidocaína) parece afectar negativamente en el metabolismo de los adipocitos, con una reducción del transporte de la glucosa y de lipólisis y de la viabilidad y diferenciación de los preadipocitos (ASC) (15). La articaína/epinefrina y la lidocaína al 2% son especialmente lesivas. El tiempo entre infiltración y aspiración puede ser relevante en cuanto al contacto más prolongado entre células y anestésico (15). Hay que tener en cuenta en cualquier caso que estos trabajos están realizados in vitro y no tiene en cuenta la concentración real del anestésico en el fluido que se infiltra. Ellos consideran en su trabajo como 30 minutos de exposición y es posible que muchos cirujanos esperen mucho menos tiempo para obtener la grasa una vez realizada la infiltración.

Recomendación:

- **la decisión de usar anestesia local o no depende de las necesidades clínicas aunque se recomienda realizar dos lavados para eliminar el anestésico local residual.**

c. Daño mecánico

¿Hay realmente una menor viabilidad celular debido al daño de la liposucción? Los autores tampoco se ponen de acuerdo. Para algunos no hay diferencia entre el tejido aspirado y el obtenido por escisión . Para el grupo de Yoshimura, sin embargo, el tejido aspirado es más pobre en ASC y adipocitos y por ello defienden la necesidad de enriquecer el aspirado con células madre (lo que denominan CAL o Cell Assisted Lipotransfer) (15). Para Pu et al. Lo que ocurre es que el número de células sea el mismo pero la función de los adipocitos en el tejido aspirados sea menor (medido con actividad de la G3PDH) (16)

d. Papel de la aspiración: jeringas o liposuctor

No hay datos concluyentes que aseguren que la obtención a jeringa sea mejor que con lipoaspirador. La jeringa obtiene una presión de 660 mmHG (0.86 at). El porcentaje de células de la fracción estromal es mayor cuando se usa aspiración a 350 mmHg que 700 mmHG y superior en ambos casos que jeringa. La obtencion con jeringa de 10 cc y tras aspirar 2 cc de aire (que es lo que recomendaba Coleman) da lugar a una presión negativa de 0.37 at. La jeringa de 50 cc llega a una presión de vacío de 0.76 at. (17) En un trabajo experimental Ould-Ali muestra que a menor presión de vacío, mayor supervivencia de tejido adiposo y menos fibrosis (18). Por tanto o se usa la jeringa de 10 cc con el émbolo retirado 2 cc o un lipoaspirador a 0.5 at.

Recomendaciones:

- **Liposuctor con presión negativa de 0.5 at máximo**
- **Liposucción con jeringa de 10 ml y émbolo retirado al menos 2 cc**

e. Las cánulas

Coleman ha diseñado una serie de cánulas encaminadas a la obtención atraumática de la grasa y su infiltración segura (reduciendo la posibilidad de inyección intravascular). Erdim y cols (19) han demostrado que la viabilidad es mayor cuando la obtención se realiza con cánulas grandes (6 mm) sin diferencia en cuanto infiltracion entre cánulas de 14, 16 y 20 G (gauge).

2. Procesamiento

a. ¿Centrifugación, decantación o lavado?

Coleman en la descripción de su técnica recomienda el uso de 3000 rpm (1286 g) durante 3 minutos. Hay que tener en cuenta que hay que conocer el radio del rotor de la centrifuga que se usa para saber exactamente los *g aplicados*. La fórmula para conocerlo es $g = (1.119 \times 10^{-5}) * rpm^2 * r$

Kurita y cols (20) compararon el efecto en la viabilidad celular de diversas fuerzas de centrifugación (400 – 800 – 1200 – 3000 y 4200 g) durante 3 minutos. A mayor fuerza

centrífuga se produce mayor fracción oleosa y de fluido. A partir de 400 g ya se produce la separación de la fracción roja. Tanto los adipocitos como las células madre aguantan fuerzas de centrifugación importantes, hasta 3000 g. El tejido adiposo nativo es más rico en ASC que el aspirado, pero la centrifugación hace que el tejido se compacte y aumenta de forma relativa la concentración de ASC. Calculan que de 140 ml aspirados, se obtienen 100 ml una vez centrifugados y de éstos se consiguen unos 80 ml de aumento. Recomiendan como fuerza óptima los 1200 g. Otros trabajos recientes muestran que la viabilidad y vascularización es mayor en tejidos lavados que en centrifugados y decantados (21). Recientemente nuevos protocolos sugieren que los mejores resultados se obtienen con centrifugado suave precedido de lavado (22). La centrifugación y la decantación eliminan un 50-60% de células rojas y leucocitos y el filtrado y lavado elimina un 90% de eritrocitos y leucocitos. La centrifugación a alta velocidad provoca menor viabilidad (21)

Recomendaciones:

- **No hay diferencia significativa entre diferentes métodos, pero se ha de evitar el contacto con el aire por lo que ha de usarse un sistema cerrado y estéril.**
- **El tejido se ha de procesar dado que la sangre, detritus, ácidos grasos libres provocan menor retención del injerto**
- **No centrifugar a más de 1200 g**

b. Temperatura

Matsumoto y cols (23) estudiaron la degeneración de la grasa y persistencia de adipocitos y ASC en muestras centrifugadas a 2330g por cinco minutos a 1-2-4-24 horas a temperatura ambiente, 4°C a 1-2-3 días y a -80°C por 1 mes. Estudian el “oil ratio” y la presencia de glicerol-3-fosfato dehidrogenasa (una enzima intracelular) así como porcentaje de ASCs. Hasta las 4 horas de preservación a Temperatura ambiente hay aumento progresivo de oil ratio y GPDH, muy significativa a 24 h. Las ASC parecen mantenerse hasta 4 h. Pero a las 24 horas casi han desaparecido. Si se preserva a 4°C el número de ASC se mantiene 24 h. Pero luego se reducen. Recomiendan hacer la transferencia en menos de 4 horas. Si se ha de enviar tejido adiposo para procesar y obtener ASC puede enfriarse a 4°C, teniendo 24 horas.

Para Carvalho et al (24) sin embargo es posible obtener un número adecuado de ASC y mantener viabilidad aceptable de adipocitos hasta 24 h tras la obtención a temperatura ambiente.

3. Infiltración

Coleman recomienda el uso de cánulas atraumáticas de 2 a 3 mm y la infiltración en múltiples pases para asegurar el contacto del injerto con el tejido receptor y su supervivencia. No parece que la presión de inyección tenga importancia en la viabilidad, pero sí la velocidad de inyección, debido a la fuerza de cizallamiento, de forma que inyecciones lentas (0,5 a 1 cc por segundo) mostraban una mejora en cuanto a supervivencia del 38% en comparación a inyecciones rápidas (3 a 5 cc por segundo) (25, nivel de evidencia IV).

Lo que ocurre dentro del tejido receptor es por el momento poco conocido. Un estudio experimental con un modelo de isquemia en ratones sugiere una cadena de acontecimientos en los días siguientes de forma que los adipocitos sufren apoptosis en el día 1 y necrosis en el día 3 y 7. Luego se produce un aumento de angiogenesis alrededor del día 7 y alrededor del día 14 se evidencia nuevos adipocitos (células con pequeños depósitos de lípidos en su interior). Las células madre no sufren apoptosis y la inmunohistoquímica sugiere que son las responsables de la neoformación vascular y de los nuevos adipocitos (26). Eto et al (8) demostraron que en un injerto hay supervivencia de ASC y adipocitos en los 300 µm más externos, luego hay una zona en la que los adipocitos mueren pero no las ASC y una zona central donde ni hay supervivencia celular (necrosis). Zhu y cols. (27) demostraron que la mayor parte de adipocitos regenerados lo hacían de las ASC pero algunas derivaban de células troncales hematopoyéticas (macrófagos).

Recomendaciones:

- **Cánulas atraumáticas no superiores a 3 mm**
- **Infiltración lenta y en diferentes planos**

INFILTRACION DE TEJIDO ADIPOSO EN MAMAS

Las mamas ocupan un capítulo especial dentro de la lipotransferencia fundamentalmente en cuanto a seguridad oncológica. Hay que diferenciar en este punto la mama sana (aumento) y la mama con cáncer (reconstrucción). La complejidad de la patología mamaria no da margen a que quien intervenga en este órgano no tenga un conocimiento profundo de la misma. Por tanto el profesional que conoce la patología mamaria y que tiene los conocimientos en las diversas modalidades de reconstrucción mamaria, que puede llevar a cabo una adecuada valoración preoperatoria sobre la idoneidad de la lipotransferencia como método reconstructivo, es el cirujano plástico.

Hay varios trabajos de metanálisis en cuanto a la lipotransferencia en mama sana (28, 29). En el más reciente (29) de 42 estudios sólo uno tenía un nivel de evidencia II. Las principales conclusiones en cuanto a la utilización de injertos de grasa para la mama sana fueron:

- No hay recomendación en cuanto al uso de profilaxis antibiótica
- No hay recomendación en cuanto a las pruebas de imagen preoperatorias
- Recomendación de no injertar dentro de la glándula mamaria
- Hay pocas descripciones (17 de 42 estudios) en cuanto a la ganancia de volumen. La RMN es la prueba más usada para la medición
- Complicaciones: 256 pacientes que corresponden al 12.6% de los procedimientos:
 - Necrosis grasa en 60 casos (<3%)
 - Neumotórax (1 caso)
 - Infección (18 casos). Tres casos con sepsis. Las complicaciones más serias se han encontrado en pacientes intervenidos por médicos no especialistas.
 - Resultado insatisfactorio en 3% de pacientes que requirieron reintervención.
- Cambios radiológicos: Más del 50% de los autores reportaron cambios radiológicos en 75.7% de los pacientes. Usualmente quistes oleosos (un 62%) y microcalcificaciones en un 11%. 21 pacientes tuvieron que ser sometidos a biopsia, pero ninguno fue maligno. La ecografía apoyada con power Doppler es una herramienta útil para diferenciar necrosis grasa de una recidiva tumoral o neoplasia (30). Rubin y cols (31) compararon los cambios mamográficos tras reducción de mamas y tras injertos de grasa y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas, aunque los niveles de clasificación BIRADS eran mayores en las reducciones de mamas que en injertos de grasa.
- Cáncer: no hay evidencia de interferencia de detección de cáncer en pacientes sometidas a injertos de tejido adiposo y tampoco de mayor riesgo de cáncer de mama en esta población. Zocchi y Zuliani (32) no detectaron ningún cáncer en un grupo de 181 pacientes con un seguimiento de 8 años.

En cuanto a la reconstrucción mamaria con tejido adiposo, no se ha encontrado una mayor incidencia de recidiva locorregional entre pacientes sometidas a este tipo de reconstrucción y las que no. Gale y cols (33) llevaron a cabo un estudio controlado en el que no encontraron diferencia entre ambos grupos tanto en recidiva locorregional y en metástasis a distancia. Únicamente hay dudas en cuanto a casos con carcinoma in situ donde la recidiva locorregional puede ser mayor. El estroma vascular del tejido adiposo puede jugar un papel en la diseminación del cáncer (34).

Recomendaciones (aumento de mamas)

- La lipotransferencia en mamas ha de ser realizada exclusivamente por especialistas entrenados (Cirugía Plástica)
- Estudio radiológico preoperatorio (mamografía y/o ecografía) con resultado BIRADS de I o II
- Control radiológico al año del procedimiento y seguimiento a largo plazo
- Evitar pacientes con BRCA 1 o 2
- Infiltración en tejidos alrededor de la glándula mamaria
- Seguimiento a largo plazo (más de 1 año)

Recomendaciones (cirugía reparadora)

- Evitar lipofilling en pacientes con carcinoma in situ
- Seguimiento a largo plazo

Preadipocitos o células madre mesenquimales o ASC (Adipose Stem Cells)

La Fracción Vascular Estromal que se obtiene del lipoaspirado es un conglomerado de células en el que encontramos ASCs, células endoteliales progenitoras (CD31+/CD34+/CD45-/CD90+/CD105-/CD146+), pericitos (CD31-/CD34+/CD45-/CD90+/CD105-/CD146+), macrófagos, linfocitos T y células progenitoras. Las características de las ASC son (35):

- Se adhieren al plástico
- Expresan los marcadores de superficie CD34+ (lo pierden al hacer expansión celular en cultivo), CD31-, CD90+, CD105+ y CD45-. El marcador CD31+ es típico de las células endoteliales y el CD45+ de las células hematopoyéticas. El marcador CD105+ corresponde a las células mesenquimales y el CD90+ a las células progenitoras. En cultivo las ASC expresan CD31+ que es típico de las células endoteliales. Otros marcadores que expresan las ASC son CD29 (B-integrina que participa en angiogenesis), CD44 (receptor de hialuronato que es crucial en el desarrollo de matriz extracelular), CD49e (alfa-5 integrina, importante para la adhesión celular con fibronectina) y altos niveles de CD54 (ICAM-1, de la familia de los supergenes de inmunoglobulinas y que puede ser aumentada en presencia de fenómenos inflamatorios y citoquinas). Menos de 1% de las ASC expresan HLA-DR y la mayoría expresan MHC Class 1, lo que sugiere su uso en trasplantes alogénicos.
- Son capaces de diferenciarse en osteoblastos, condroblastos y adipocitos in vitro con el medio adecuado. Existen evidencias que hay diferentes

subpoblaciones de ASC que expresan diferentes marcadores y con diferente capacidad de diferenciación. En condiciones adipogénicas las células CD105⁻ exhiben más genes de tejido adiposo, mientras que las CD105⁺ son más osteogénicas y condrogénicas.

Estas células son capaces de elaborar factores de crecimiento con lo cual se sabe que ejercen una importante función paracrina.

La hipoxia aumenta la secreción de proteína liganda de factor de crecimiento insulina-like (IGFBP 1 y 2), de factor estimulante de crecimiento de colonias de macrófagos (M-CSF), receptor de M-CSF, de PGFbeta y de factor de crecimiento vascular endotelial (5). El tejido adiposo aspirado tiene también factores de crecimiento y se han aislado bFGF, IGF-1, PDGF-BB y VEGF. Pallua y cols (36) estudiaron el centrifugado a temperatura ambiente y a los 3 y 5 días y estos factores permanecen. Las propiedades de algunos de estos factores son:

- bFGF (basic fibroblastic growth factor) induce neovascularización y se ha visto que añadido a una muestra de tejido adiposo aumenta la supervivencia
- VEGF: aumenta la viabilidad del tejido transplantado y la angiogénesis y su expresión aumenta en hipoxia
- PDGF-BB: platelet derived growth factor. Inducido en el proceso inflamatorio, estimula la proliferación de preadipocitos, aumenta la supervivencia del trasplante y es quimiotáctico.

Parece pues que tanto los factores presentes como la hipoxia del trasplante favorecen la conversión de las ASC en células endoteliales, aumentando la vascularización y favoreciendo la angiogénesis. No sólo contribuyen a la supervivencia del implante sino que también a la vascularización de la dermis donde se implantan (validado en la experiencia clínica). El tejido adiposo también contiene células endoteliales progenitoras que participan en la formación de vasos sanguíneos (37).

El conjunto de las células de la fracción vascular estromal, se caracterizan pues por su capacidad para generar nuevo tejido adiposo y vasos sanguíneos así como producir factores de crecimiento que ayuden a sobrevivir a los adipocitos y a la formación de la red vascular (38). El principal mecanismo de acción de las ASCs parece deberse a su acción paracrina y a la sinergia con células endoteliales para formar nuevos vasos. No parece que la diferenciación en otras líneas celulares sea el principal mecanismo de actuación, aunque hay evidencia experimental que si se diferencian en adipocitos en la lipotransferencia (8, 27).

PROPORCION DE ASC EN TEJIDO ADIPOSO.

Un gramo de tejido adiposo aspirado tiene 6.9×10^5 adipocitos y 2.1×10^6 de células no-adipocitos. Considerando factores como la distinta concentración en las distintas fases del centrifugado y el tamaño de adipocitos (entre 90 y 100 μ), se calcula que hay 1.000.000 de adipocitos en 1 ml. El 37% de las células no adipocitos que están en la fracción estromal vascular y que ocupan la parte baja del centrifugado son células madre derivadas del adipocito (39). Se calculan unas 400000 células de la fracción estromal por ml y de ellas un 1-5 % son ASCs . Procesar 300 ml de lipoaspirado puede dar entre 1×10^7 y 6×10^8 células ASC con más de un 90% de viabilidad.

Schipper et al demostraron que las ASC de las regiones superficiales del abdomen son más resistentes a la apoptosis que las del brazo, cara interna de muslos, área trocántera y regiones profundas del abdomen (40). Hay diferencias también en cuando a edad (mayor proliferación en las obtenidas de jóvenes) y en diferenciación (la tendencia a diferenciación osteogénica es mayor en hombres). Kishi et al han mostrado que las concentraciones de ASC (CD31/CD34⁺) son mayores en el tejido adiposo de zona torácica y abdomen bajos (41).

ENRIQUECIMIENTO DE INJERTO GRASO CON FRACCION VASCULAR ESTROMAL

La legislación europea y española considera la digestión y la centrifugación como mínima manipulación del tejido adiposo, proceso por el que se obtiene la denominada *fracción vascular estromal (SVF)*, un conjunto de células de diferente estirpe dentro de las cuales se encuentran las células madres derivadas del tejido adiposo (ASC). La filtración de esta fracción y el cultivo celular se considera terapia celular avanzada.

- **"Manipulaciones sustanciales"** son todas aquellas que **no** figuran en el "anexo I del Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada":
 - Corte.
 - Trituración.
 - Moldeo.
 - Centrifugación.
 - Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
 - Esterilización.
 - Irradiación.
 - Separación, concentración o purificación celular.
 - Filtrado.
 - Liofilización.
 - Congelación.
 - Criopreservación.
 - Vitrificación.
 - **Es importante destacar que el cultivo celular, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial.**

PROPORCION DE ASC EN TEJIDO ADIPOSO.

Un gramo de tejido adiposo aspirado tiene 6.9×10^5 adipocitos y 2.1×10^6 de células no-adipocitos. Considerando factores como la distinta concentración en las distintas fases del centrifugado y el tamaño de adipocitos (entre 90 y 100 μ), se calcula que hay 1.000.000 de adipocitos en 1 ml. El 37% de las células no adipocitos que están en la fracción estromal vascular y que ocupan la parte baja del centrifugado son células madre derivadas del adipocito (39). Se calculan unas 400000 células de la fracción estromal por ml y de ellas un 1-5 % son ASCs . Procesar 300 ml de lipoaspirado puede dar entre 1×10^7 y 6×10^8 células ASC con más de un 90% de viabilidad.

Schipper et al demostraron que las ASC de las regiones superficiales del abdomen son más resistentes a la apoptosis que las del brazo, cara interna de muslos, área trocántera y regiones profundas del abdomen (40). Hay diferencias también en cuando a edad (mayor proliferación en las obtenidas de jóvenes) y en diferenciación (la tendencia a diferenciación osteogénica es mayor en hombres). Kishi et al han mostrado que las concentraciones de ASC (CD31/CD34⁺) son mayores en el tejido adiposo de zona torácica y abdomen bajos (41).

ENRIQUECIMIENTO DE INJERTO GRASO CON FRACCION VASCULAR ESTROMAL

La legislación europea y española considera la digestión y la centrifugación como mínima manipulación del tejido adiposo, proceso por el que se obtiene la denominada *fracción vascular estromal (SVF)*, un conjunto de células de diferente estirpe dentro de las cuales se encuentran las células madres derivadas del tejido adiposo (ASC). La filtración de esta fracción y el cultivo celular se considera terapia celular avanzada.

- **"Manipulaciones sustanciales"** son todas aquellas que **no** figuran en el "anexo I del Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada":
 - Corte.
 - Trituración.
 - Moldeo.
 - Centrifugación.
 - Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
 - Esterilización.
 - Irradiación.
 - Separación, concentración o purificación celular.
 - Filtrado.
 - Liofilización.
 - Congelación.
 - Criopreservación.
 - Vitrificación.
 - **Es importante destacar que el cultivo celular, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial.**

PROPORCION DE ASC EN TEJIDO ADIPOSO.

Un gramo de tejido adiposo aspirado tiene 6.9×10^5 adipocitos y 2.1×10^6 de células no-adipocitos. Considerando factores como la distinta concentración en las distintas fases del centrifugado y el tamaño de adipocitos (entre 90 y 100 μ), se calcula que hay 1.000.000 de adipocitos en 1 ml. El 37% de las células no adipocitos que están en la fracción estromal vascular y que ocupan la parte baja del centrifugado son células madre derivadas del adipocito (39). Se calculan unas 400000 células de la fracción estromal por ml y de ellas un 1-5 % son ASCs . Procesar 300 ml de lipoaspirado puede dar entre 1×10^7 y 6×10^8 células ASC con más de un 90% de viabilidad.

Schipper et al demostraron que las ASC de las regiones superficiales del abdomen son más resistentes a la apoptosis que las del brazo, cara interna de muslos, área trocántera y regiones profundas del abdomen (40). Hay diferencias también en cuando a edad (mayor proliferación en las obtenidas de jóvenes) y en diferenciación (la tendencia a diferenciación osteogénica es mayor en hombres). Kishi et al han mostrado que las concentraciones de ASC (CD31/CD34⁺) son mayores en el tejido adiposo de zona torácica y abdomen bajos (41).

ENRIQUECIMIENTO DE INJERTO GRASO CON FRACCION VASCULAR ESTROMAL

La legislación europea y española considera la digestión y la centrifugación como mínima manipulación del tejido adiposo, proceso por el que se obtiene la denominada *fracción vascular estromal (SVF)*, un conjunto de células de diferente estirpe dentro de las cuales se encuentran las células madres derivadas del tejido adiposo (ASC). La filtración de esta fracción y el cultivo celular se considera terapia celular avanzada.

- **"Manipulaciones sustanciales"** son todas aquellas que **no** figuran en el "anexo I del Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada":
 - Corte.
 - Trituración.
 - Moldeo.
 - Centrifugación.
 - Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
 - Esterilización.
 - Irradiación.
 - Separación, concentración o purificación celular.
 - Filtrado.
 - Liofilización.
 - Congelación.
 - Criopreservación.
 - Vitrificación.
 - **Es importante destacar que el cultivo celular, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial.**

La promoción y marketing de terapias basadas en “células madre” no es adecuada en ningún sentido: en primer lugar es publicidad engañosa, dado que no podemos usar las células madre en la clínica salvo como uso compasivo o como terapia celular (decreto ley 2014). En segundo lugar, no hay evidencia científica suficiente para determinar la utilidad de las llamadas “células madre” en medicina o cirugía estética. En tercer lugar, la fracción vascular estromal, que es lo que se obtiene de la manipulación considerada mínima del tejido adiposo, es un conjunto heterogéneo de células, no sólo “células madre” por lo que su difusión y publicidad como “células madre” es engañoso para el paciente. La ‘**Resolución de Quito**’ es una propuesta española, redactada por expertos de la ONT. Surge como respuesta a la creciente preocupación entre los países iberoamericanos por el incremento en los últimos años del uso fraudulento de la terapia celular, con el consiguiente riesgo para la seguridad de los pacientes.

La iniciativa condena la compra, el tráfico y el turismo de células madre para trasplante, reconoce la necesidad de combatir la publicidad engañosa, que presenta estas prácticas como ‘remedios milagrosos’ o como terapias consolidadas, aunque estas se encuentren en fase de investigación, y asume la falta de mecanismos de regulación y control que existen en muchos países de la región.

También recoge la necesidad de aunar esfuerzos supranacionales para impedir el establecimiento de redes internacionales delictivas en cualquiera de los países iberoamericanos, y de armonizar los marcos legales que regulen estas prácticas, con el fin de proteger la dignidad y la seguridad tanto de los donantes como de los pacientes receptores.

Células madre en antienvjecimiento

No hay evidencia científica de la utilidad del uso de fracción estromal en terapias de antienvjecimiento, inyectadas con metodología tipo mesoterapia. Algunos trabajos experimentales en ratones sugieren un efecto de reducción de arrugas, daño por irradiación, aumento del colágeno y reducción de fotopigmentación (42-45). Hasta la fecha no hay ningún estudio clínico que avale esta indicación y la mayor parte de trabajos utilizan tejido adiposo, con lo que el efecto volumizador del injerto es causa también del rejuvenecimiento observado (46)

Lipotransferencia enriquecida con células madre (CAL, cell assisted lipotransfer)

Hay 13 estudios clínicos con un total de 286 procedimientos, con un seguimiento máximo del paciente de 42 meses. Sólo tres estudios tenían un nivel de evidencia II o III, siendo el resto de niveles IV o V (47).

Aunque los trabajos científicos realizados sugieren un mejor comportamiento del injerto de tejido adiposo al añadir fracción vascular estromal, los datos no son concluyentes. En cualquier caso, no parece haber riesgos oncológicos inherentes a la técnica, en relación a una transformación maligna espontánea de las células (48,49). El ensayo clínico RESTORE-2 no encontró ningún caso de cáncer en pacientes con defectos parciales de mastectomía sometidas a CAL, aunque el seguimiento publicado sólo fue de 1 año, no hubo controles con Resonancia Magnética a pesar de que estaba

previsto y no se hizo estudio de seguridad desde punto de vista oncológico(49). El trabajo de Tanikawa comparando lipotransferencia convencional y enriquecida en cara, muestra mejor resultados en ésta última (50) y en el ensayo dirigido por Peltoniemi en aumento de mamas concluye que no hay diferencia alguna entre ambos métodos (aunque el seguimiento y número de pacientes era bajo) (51). Sin embargo, sigue habiendo cierta discrepancia en cuanto a su uso en reconstrucción mamaria. Schweizer y cols esgrimen los siguientes argumentos (52):

- Porque las células transferidas pueden ser usadas por células tumorales residuales para su progresión local y/o distancia
- Porque podría haber células durmientes que pueden activarse y dar lugar a una recidiva local.

Recomendaciones

- **Deben evitarse referencias engañosas en cuanto a publicidad y formación docente en cuanto al potencial terapéutico de las células madre, dado que el único entorno de aplicación actual de las mismas en el tratamiento de determinadas enfermedades es como terapia celular avanzada en el contexto de un ensayo clínico.**
- **Por seguridad del paciente, el uso de la fracción vascular estromal debe ser realizado en un entorno adecuado dado el riesgo de contaminación y daño celular. En el momento actual, el entorno más adecuado es el quirófano de hospitales y clínicas que cuenten con la autorización sanitaria correspondiente.**
- **Se propone realizar un registro de centros que lleven a cabo este tratamiento, al igual que el existente para PRP (plasma rico en plaquetas).**
- **El centro debe acreditar el entrenamiento adecuado en la tecnología de obtención que esté usando. Deben almacenarse registros que permitan la trazabilidad del proceso (obtención, metodología de procesamiento y contaje celular, al menos con número de células totales y viabilidad de las mismas).**
- **Debe obtenerse del paciente el consentimiento informado específico**

CRIOPRESERVACION DE INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO

La necesidad de criopreservar el tejido adiposo nace de la necesidad de evitar una nueva intervención al paciente en caso de necesitar obtener más tejido y su trasplante autólogo como complemento de una intervención previa. No hay ensayos clínicos sobre la seguridad y eficacia de la técnica.

Para preservar la viabilidad del tejido adiposo se requiere añadir un crioprotector, el cual puede a su vez resultar tóxico en el organismo (es el caso del dimetilsulfóxido). Parecer que los mejores resultados en cuanto a viabilidad celular se obtienen con Trehalosa y DMSO (dimetilsulfóxido) (53).

El otro punto interesante de la criopreservación es en relación a la obtención de ADSC del tejido adiposo así almacenado. Varios trabajos han mostrado que las ADSC mantienen su capacidad proliferativa y de diferenciación tras la descongelación (54,55). De hecho, parece que las ADSC del tejido adiposo son más potentes y robustas en cuanto a viabilidad y proliferación post criopreservación que las células mesenquimales de otros tejidos (55). Recientemente se ha investigado la posibilidad de obtención de ADSC de tejido adiposo entero criopreservado (no lipoaspirado) (56,57). Se ha visto que hay una reducción de la viabilidad celular tras la criopreservación (a -70°C sin crioprotectores) y se aíslan menos células que en fresco, pero mantienen su potencial de proliferación en cultivo, independientemente de la duración de la criopreservación y de la edad del paciente (58).

Finalmente, no hay viabilidad celular con la congelación de tejido adiposo a -20°C (congeladores comerciales), por lo que se desaconseja su práctica, no sólo por los resultados biológicos (59) sino también por razones legales y de seguridad del paciente.

Recomendaciones

- **No se debe almacenar tejido adiposo en congelador comercial. El almacenamiento ha de ser en Banco de Tejidos autorizado**
- **No hay evidencia científica sobre la efectividad clínica del tejido adiposo criopreservado**
- **No hay evidencia científica de la utilidad clínica de preservación de las células madres derivadas del tejido adiposo**

RECOMENDACIONES FINALES: MARCO TERAPÉUTICO Y FORMATIVO

Las Sociedades que avalan este documento, Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE); Sociedad Española de aplicaciones terapéuticas de Trasplante de Grasa (SETGRA); Asociación Española de Cirugía Estética y Plástica (AECEP) e International Federation for Adipose Tissue Sciences (IFATS), creen que la calidad asistencial y la seguridad del paciente han de estar firmemente aseguradas y avaladas, por lo que consideran condiciones imprescindibles en el marco de utilización del tejido adiposo como órgano de trasplante autólogo y de productos manipulados mínimamente del mismo los siguientes:

- La obtención de células y tejidos de una persona viva para su procesamiento y posterior uso autólogo o para su uso autólogo eventual se realizará según lo dispuesto en los párrafos primero a tercero del Artículo 7 del real Decreto 9/2014
- La obtención, manipulación y trasplante autólogo del tejido adiposo así como de los productos derivados del mismo se ha de realizar en un entorno controlado que tenga las máximas garantías. El artículo 11 del Real Decreto 9/2014 señala *“La obtención de las células y de los tejidos deberá realizarse mediante procedimientos operativos estandarizados debidamente documentados y validados que sean adecuados para el tejido o grupo celular a extraer, que en el caso de donantes vivos garanticen su salud y seguridad y respeten su intimidad, y que se ajusten a lo dispuesto en el anexo V. El procedimiento de obtención deberá ser el adecuado para proteger debidamente aquellas propiedades de las células o tejidos que son necesarias para su uso clínico, a la vez que se minimizan los riesgos de contaminación microbiológica”*. Por ello recomendamos que se lleve a cabo en los quirófanos de centros y clínicas que cuente con la autorización sanitaria administrativa pertinente (Real Decreto ley 1277/2003), dado que además los quirófanos han de tener unas características específicas ambientales y microbiológicas.
- Recomendamos asimismo que se establezca un registro de centros autorizados para utilización de productos derivados del tejido adiposo en la Organización local de Trasplantes, al igual que existe para PRP. En la memoria necesaria para el registro debe constar los datos del especialista responsable (nombre, número de colegiado, Especialidad) junto con los datos de autorización del Centro Sanitario, Hospital o Clínica.
- El profesional sanitario ha de contar con la cualificación y formación quirúrgica adecuadas y debería poder certificar su capacitación en procedimientos quirúrgicos mediante el título oficial de una Especialidad quirúrgica. En este sentido, el especialista de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora puede realizar estos actos quirúrgicos en todo el organismo, pero otras Especialidades tendrían que limitarse al área específica de su competencia (Oftalmología para área orbitaria, Cirugía Maxilofacial para cara, Otorrinolaringología para cabeza y cuello...)

- Respecto a la formación continuada en materia de lipotransferencia y de productos derivados del tejido adiposo, no se deben crear falsas expectativas ni publicidad engañosa a los médicos a los que va dirigido, lo cual a su vez repercute finalmente en el paciente ofreciéndole terapias sin evidencia científica. El Artículo 4 del Real Decreto 9/2014 señala: *“La existencia y/o persistencia de publicidad y promoción falsa, engañosa o tendenciosa será incompatible con la autorización de actividades de obtención, preservación, procesamiento, distribución o aplicación de células y tejidos en España por parte del centro, institución, unidad o establecimiento de tejidos que haya emitido dicha publicidad o tenga relaciones contractuales con la institución que haya emitido la publicidad. En particular, se entenderá que existe publicidad engañosa en el caso de los establecimientos, centros, unidades e instituciones cuya publicidad induzca a error sobre la utilidad real de la obtención, procesamiento y preservación de células y tejidos humanos para usos autólogos eventuales, de acuerdo con los conocimientos y experiencia disponibles”*
En nuestra opinión, en la organización y profesorado de dichos cursos deberían participar Especialistas en Cirugía Plástica con experiencia en este tipo de tratamientos.

BIBLIOGRAFIA

1. Butterwick, KJ. Autologous fat transfer: evolving concepts and techniques. *Surgery of the skin: Procedural Dermatology*, 2014: 464
2. Peer LA Loss of weight and volume in human fat grafts. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1950, 5:217-230
3. Illouz YG. The fat cell graft: a new technique to fill depressions. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986, 78:122-123
4. Fournier PF. Facial recontouring with fat grafting. *Dermatol. Clin.*, 1990, 8:523-537
5. Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1987, 79:267-71.
6. Coleman, S. R. Structural fat grafts: The ideal filler? *Clin. Plast. Surg.* 2001, 28: 111-119.
7. Carpaneda CA, and Ribeiro MT. "Study of the histologic alterations and viability of the adipose graft in humans." *Aesthetic plastic surgery*, 1993, 17: 43-47.
8. Eto H., Kato H., Suga H et al. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plastic and reconstructive surgery*, 2012, 129:1081-1092.
9. Katz, A. J., Lull, R., Hedrick, M. H., & Futrell, J. W. Emerging approaches to the tissue engineering of fat. *Clinics in plastic surgery*, 1999, 26:587-603.
10. Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells." *Molecular biology of the cell*, 2002, 13: 4279-4295.
11. Gir P, et al. "Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage." *Plastic and reconstructive surgery* , 2012, 130: 249-258.
12. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Zhu M, Wheeler ES. Differences in stem and progenitor cell yield in different subcutaneous adipose tissue depots. *Cytotherapy*. 2007, 9:459-67.

13. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg.* 2004, 113:391-5.
14. Li, K et al. "Selection of donor site for fat grafting and cell isolation." *Aesthetic plastic surgery*, 2013, 37: 153-158.
15. Keck, Maike; Zeyda, Maximilian; Gollinger, Karina; et al. Local Anesthetics Have a Major Impact on Viability of Preadipocytes and Their Differentiation into Adipocytes *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2010, 126:1500-1505
16. Eto H, Suga H, Matsumoto D et al. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2009, 097124:1087-97.
17. Pu LL, Cui X, Fink BF, Cibull ML, Gao D The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction: a comprehensive study. *Ann Plast Surg.* 2005, 54:288-92.
18. Ould-Ali D. Mechanical factors influencing fat cell transplants quality. IFATS, Dallas 2010.
19. Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009, 62:1210-4.
20. Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Gonda K, Harii K, Yoshimura K. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plast Reconstr Surg.* 2008, 121:1033-41
21. Tocco I et al. "Lipotransfer: the potential from bench to bedside." *Annals of plastic surgery* 2014,72: 599-609.
22. Hoareau L, Bencharif K, Girard AC, et al. Effect of centrifugation and washing on adipose graft viability: a new method to improve graft efficiency. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:712-719.
23. Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Inoue K, Suga H, Kato H, Aoi N, Murase S, Gonda K, Yoshimura K. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates. *Plast Reconstr Surg.* 2007, 120:1510-7
24. Carvalho PP, Yu G, Wu X et al. Processing and passaging of human adipose-derived stromal/stem cells: use of animal free products and extended storage at room temperature. IFATS proceedings, Dallas, 2010
25. Lee, Jeffrey H., et al. "The effect of pressure and shear on autologous fat grafting." *Plastic and reconstructive surgery* 2013, 131: 1125-1136.

26. Suga H, Eto H, Aoi N. et al. Adipose Tissue Remodeling under Ischemia: Death of Adipocytes and Activation of Stem/Progenitor Cells .Plast. Reconstr. Surg., 2010, 126: 1911-1923
27. Zhu M, Dong Z, Gao JH et al. "Adipocyte regeneration after free fat transplantation: Promotion by stromal vascular fraction cells." Cell transplantation 2015, 24: 49-62.
28. Largo RD, Tchang LAH, Mele V et al. "Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review." Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2014, 67: 437-448.
29. Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A et al. "Autologous Fat Grafting for Cosmetic Breast Augmentation: A Systematic Review." Aesthetic Surgery Journal , 2015,35: 378-393.
30. Parikh RP, Doren EL, Mooney B, et al. "Differentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat-grafted breasts: an imaging classification system to guide management." Plastic and reconstructive surgery , 2012, 130: 761-772.
31. Rubin JP, Coon D, Zuley M, et al. "Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study." Plastic and reconstructive surgery , 2012, 129: 1029-1038.
32. Zocchi ML, Zuliani F. Bicompartamental breast lipostructuring. Aesthet Plast Surg. 2008;32:313–328.
33. Gale, K. L., Rakha, E. A., Ball, G., et al. A Case-Controlled Study of the Oncologic Safety of Fat Grafting. Plastic and reconstructive surgery, 2015, 135:1263-1275.
34. Bertolini, F., J. Y. Petit, and M. G. Kolonin. "Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope." British journal of cancer, 2015, 112: 419-423.
35. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006, 8:315–317
36. Pallua N, Pulsfort AK, Suschek C, Wolter TP. Content of the growth factors bFGF, IGF-1, VEGF, and PDGF-BB in freshly harvested lipoaspirate after centrifugation and incubation. Plast Reconstr Surg. 2009, 123:826-33.
37. Planat-Benard V, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological en therapeutic perspectives. Circulation 2004, 109: 656-663.

38. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, Pell CL, Johnstone BH, Considine RV, March KL. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004, 109:1292–1298
39. Suga H, Matsumoto D, Inoue K, Shigeura T, Eto H, Aoi N, Kato H, Abe H, Yoshimura K. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2008, 122:103-14.
40. Schipper BM, Marra KG, Zhang W, Donnenberg AD, Rubin JP. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose- derived stem cells. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 538-44.
41. Kishi K, Imanishi N, Ohara H et al. Distribution of adipose-derived stem cells in adipose tissues from human cadavers. *J. Plast. Reconstr. Surg.*, 2010, 63:1717-22
42. Kim WS, Park BS., Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *Journal of dermatological science*, 2007, 48:15-24.
43. Park BS, Jang KA, Sung JH et al. Adipose-Derived Stem Cells and Their Secretory Factors as a Promising Therapy for Skin Aging. *Dermatologic Surgery*, 2008, 34:1323-1326.
44. Kim, W. S., Park, B. S., Kim, H. K., et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *Journal of dermatological science*, 2008, 49:133-142.
45. Kim, W. S., Park, B. S., Park, S. H., Kim, H. K., & Sung, J. H. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *Journal of dermatological science*, 2009, 53: 96-102.
46. McArdle, A., Senarath-Yapa, K., Walmsley, G. et al. The role of stem cells in aesthetic surgery: fact or fiction?. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014, 134:193-200.
47. Grabin, S., Antes, G., Stark, B. G., Motschall, E., Buroh, S., & Lampert, F. M. Cell-assisted lipotransfer. *Deutsches Arzteblatt international*, 2015, 112:255-261.
48. Llull, R., & Dos-Anjos, S. The role of stem cells in aesthetic surgery: fact or fiction?. *Plastic and reconstructive surgery*, 2015, 135:645e-646e.
49. Perez-Cano, R., Vranckx, J. J., Lasso, et al.. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects:

- the RESTORE-2 trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2012, 38(5), 382-389.
50. Tanikawa DY, Aguená M, Bueno DF, Passos-Bueno MR, Alonso N. Fat grafts supplemented with adipose-derived stromal cells in the rehabilitation of patients with craniofacial microsomnia. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132: 141–52.
 51. Peltoniemi HH, Salmi A, Miettinen S, et al.: Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: A prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 1494–503
 52. Schweizer R, Tsuji W, Gorantla VS, Marra KG, Rubin JP, Plock JA. “The Role of Adipose-Derived Stem Cells in Breast Cancer Progression and Metastasis,” *Stem Cells International*, vol. 2015, Article ID 120949, 17 pages, 2015. doi:10.1155/2015/120949
 53. Cui, X., & Pu, L. L. The search for a useful method for the optimal cryopreservation of adipose aspirates: Part II. In vivo study. *Aesthetic Surgery Journal*, 201, 30:451-456.
 54. Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris DT. “Cryopreservation of whole adipose tissue for future use in regenerative medicine,” *Journal of Surgical Research*, 2014, 187: 24–35.
 55. Gonda K, Shigeura T, Sato T et al., “Preserved proliferative capacity and multipotency of human adipose-derived stem cells after long-term cryopreservation,” *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2008, 121: 401–410.
 56. Davies, O. G., Smith, A. J., Cooper, P. R., Shelton, R. M., & Scheven, B. A. The effects of cryopreservation on cells isolated from adipose, bone marrow and dental pulp tissues. *Cryobiology*, 2014, 69: 342-347.
 57. Mahmood S. Choudhery, Michael Badowski, Angela Muise, John Pierce, David T. Harris, Cryopreservation of whole adipose tissue for future use in regenerative medicine, *Journal of Surgical Research* 2014, 187: 24-35
 58. Devitt, S. M., Carter, C. M., Dierov, R., Weiss, S., Gersch, R. P., & Percec, I. Successful Isolation of Viable Adipose-Derived Stem Cells from Human Adipose Tissue Subject to Long-Term Cryopreservation: Positive Implications for Adult Stem Cell-Based Therapeutics in Patients of Advanced Age. *Stem cells international*, 2015, Article ID 146421, 11 pages
 59. Meruane, M., Ford, A., Swett, A., & Ibarra, A. The Impact of Liposuction Technique, Centrifugation and Freezing in Adipose Tissue Viability. *Plastic and reconstructive surgery*, 2014, 134(4S-1): 53-54.

REGLAMENTO (CE) N° 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO
de 13 de noviembre de 2007
sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE
y el Reglamento (CE) n° 726/2004
(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y, en particular, su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo ⁽¹⁾,

Previa consulta al Comité de las Regiones,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

- (1) Los nuevos progresos científicos en biotecnología celular y molecular han conducido al desarrollo de terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular. Este campo emergente de las ciencias biomédicas ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades o disfunciones corporales humanas.
- (2) En la medida en que se alega que los medicamentos de terapia avanzada tienen propiedades para tratar o prevenir enfermedades humanas, o que se pueden emplear en personas o administrárseles para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por ejercer principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, son medicamentos biológicos en el sentido del anexo I de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽³⁾, en relación con la definición de medicamento que figura en su artículo 1, punto 2. Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.
- (3) En aras de la claridad, los medicamentos terapéuticos complejos requieren definiciones jurídicas precisas. Los medicamentos de terapia génica y los de terapia celular somática

están definidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE, pero queda por establecer una definición jurídica de los productos de ingeniería tisular. Cuando los productos se basan en células o tejidos viables, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica se debe considerar como el modo de acción principal. Conviene asimismo aclarar que los productos que no correspondan a la definición de un medicamento, como los productos fabricados exclusivamente con materiales no viables que actúan principalmente por medios físicos, no pueden por definición ser considerados medicamentos de terapia avanzada.

- (4) De conformidad con la Directiva 2001/83/CE y las Directivas sobre productos sanitarios, la base para decidir qué régimen reglamentario es aplicable a las combinaciones de medicamentos y productos sanitarios es el modo de acción principal del producto combinado. No obstante, la complejidad de los medicamentos combinados de terapia avanzada que contienen células o tejidos viables requiere un enfoque específico. Para estos productos, independientemente del papel del producto sanitario, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de estas células o tejidos deben considerarse el modo principal de acción del producto combinado. Tales productos combinados deben estar reglamentados siempre por el presente Reglamento.
- (5) Dadas la novedad, la complejidad y la especificidad técnicas de los medicamentos de terapia avanzada, se necesita una normativa especialmente adaptada y armonizada para garantizar su libre circulación en la Comunidad y el funcionamiento efectivo del mercado interior en el sector de la biotecnología.
- (6) El presente Reglamento constituye una *lex specialis* que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE. El ámbito de aplicación del mismo debe ser la reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada que estén destinados a ser comercializados en los Estados miembros y estén preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, de conformidad con el ámbito de aplicación general de la legislación farmacéutica comunitaria que se establece en el título II de la Directiva 2001/83/CE. Deben excluirse del ámbito del presente Reglamento los medicamentos de terapia avanzada 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, asegurando, al mismo tiempo, que no se menoscaban las normas comunitarias relativas a la calidad y la seguridad.

⁽¹⁾ DO C 309 de 16.12.2006, p. 15.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 25 de abril de 2007 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 30 de octubre de 2007.

⁽³⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Directiva modificada en último lugar por el Reglamento (CE) n° 1901/2006 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

- (7) La reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada a escala comunitaria no debe interferir con las decisiones de los Estados miembros para permitir o no el uso de cualquier tipo específico de células humanas (como las células madre embrionarias) o células animales. Tampoco debe afectar a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas.
- (8) El presente Reglamento respeta los derechos humanos fundamentales y observa los principios reconocidos en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y toma asimismo en consideración el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina: Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina.
- (9) Todos los demás medicamentos biotecnológicos modernos y actualmente reglamentados a escala comunitaria están ya sometidos a un procedimiento centralizado de autorización, consistente en una única evaluación científica de su calidad, seguridad y eficacia, que lleva a cabo al nivel más alto la Agencia Europea de Medicamentos creada por el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario ⁽¹⁾ (en lo sucesivo, «la Agencia»). Este procedimiento debe también ser obligatorio para los medicamentos de terapia avanzada, con el fin de superar la escasez de conocimientos y experiencia en la Comunidad, garantizar en la Comunidad un elevado nivel de evaluación científica de estos medicamentos, mantener la confianza de los pacientes y de los profesionales de la sanidad en la evaluación, y facilitar el acceso al mercado comunitario de estas tecnologías innovadoras.
- (10) La evaluación de los medicamentos de terapia avanzada suele requerir conocimientos y experiencia muy específicos, que van más allá del ámbito farmacéutico tradicional y abarcan zonas limítrofes de otros sectores, como los de la biotecnología y los productos sanitarios. Por ello procede crear, en el seno de la Agencia, un Comité de terapias avanzadas, que debe ser responsable de elaborar un proyecto de dictamen sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de cada medicamento de terapia avanzada para su aprobación final por parte del Comité de medicamentos de uso humano de la Agencia. Además, debe consultarse al Comité de terapias avanzadas para la evaluación de cualquier otro medicamento que precise conocimientos y experiencia específicos del ámbito de su competencia.
- (11) El Comité de terapias avanzadas debe recabar los mejores conocimientos y experiencia disponibles en la Comunidad sobre los medicamentos de terapia avanzada. La composición del Comité de terapias avanzadas debe ser tal que abarque adecuadamente los ámbitos científicos pertinentes a las terapias avanzadas, como la terapia génica, la terapia celular somática, la ingeniería tisular, los productos sanitarios, la farmacovigilancia y la ética. En él estarán asimismo representados las asociaciones de pacientes y los médicos y personal hospitalario con experiencia científica en medicamentos de terapia avanzada.
- (12) A fin de velar por la coherencia científica y la eficiencia del sistema, la Agencia debe garantizar la coordinación entre el Comité de terapias avanzadas y sus otros comités, grupos de asesoramiento y grupos de trabajo, concretamente el Comité de medicamentos de uso humano, el Comité de medicamentos huérfanos y el Grupo de trabajo de asesoramiento científico.
- (13) 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 particular el tipo y la cantidad de datos sobre calidad, así como de datos preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto, pueden ser muy específicos. Si bien estos requisitos ya están establecidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos de terapia génica y los de terapia celular somática, quedan por establecer los requisitos correspondientes a los productos de ingeniería tisular. Esto debe llevarse a cabo mediante un procedimiento que permita la flexibilidad suficiente para adaptarse a la rápida evolución de la ciencia y la tecnología.
- (14) En la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾, se establecen normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos. El presente Reglamento no debe constituir una excepción a los principios básicos establecidos en dicha Directiva, sino que debe completarlos, en su caso, con requisitos adicionales. Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células y tejidos humanos, la Directiva 2004/23/CE debe ser de aplicación solo en lo relativo a la donación, la obtención y la verificación, pues los demás aspectos quedan regulados por el presente Reglamento.
- (15) En lo que se refiere a la donación de células o tejidos humanos, deben respetarse principios como el anonimato tanto del donante como del receptor, el altruismo del donante y la solidaridad entre el donante y el receptor. Por principio, las células o los tejidos que contengan los medicamentos de terapia avanzada deben obtenerse mediante donación voluntaria y no remunerada. Debe instarse a los Estados miembros a que tomen todas las medidas necesarias para fomentar una fuerte participación del sector público y sin ánimo de lucro en la obtención de células o tejidos humanos, ya que la donación voluntaria y no remunerada de células y tejidos puede contribuir a conseguir altos niveles de seguridad de células y tejidos y, por tanto, a la protección de la salud humana.

⁽¹⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1901/2006.

⁽²⁾ DO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

- (16) Los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada deben realizarse ajustándose a los principios fundamentales y los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽¹⁾. Ahora bien, la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos ⁽²⁾, debe adaptarse mediante el establecimiento de normas específicas que tengan en cuenta plenamente las características técnicas específicas de los medicamentos de terapia avanzada.
- (17) La fabricación de medicamentos de terapia avanzada debe ajustarse a los principios de las prácticas correctas de fabricación establecidos en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano ⁽³⁾, y debe adaptarse, en su caso, para reflejar la naturaleza específica de los productos. Además, es preciso elaborar directrices específicas para los medicamentos de terapia avanzada, que reflejen adecuadamente el carácter particular de su proceso de fabricación.
- (18) Los medicamentos de terapia avanzada pueden incorporar productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos. Estos productos deben cumplir los requisitos esenciales establecidos en la Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios ⁽⁴⁾, y en 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 ⁽⁵⁾, respectivamente, con el fin de que se garantice el nivel adecuado de calidad y de seguridad. En la evaluación de un medicamento combinado de terapia avanzada realizada en el ámbito del presente Reglamento, la Agencia debe tener en cuenta los resultados de la evaluación de productos sanitarios o de productos sanitarios implantables activos que forman parte de aquel realizada por un organismo notificado de conformidad con dichas Directivas.
- (19) Los requisitos de la Directiva 2001/83/CE en lo relativo al resumen de características del producto, al etiquetado y al prospecto deben adaptarse a las especificidades técnicas de los medicamentos de terapia avanzada mediante el establecimiento de normas específicas sobre dichos productos.
- Estas normas deben respetar plenamente el derecho del paciente a conocer el origen de cualesquiera células o tejidos utilizados en la preparación de medicamentos de terapia avanzada, a la vez que se respeta el anonimato del donante.
- (20) El seguimiento de la eficacia y las reacciones adversas son aspectos cruciales de la reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada. Por tanto, el solicitante debe indicar en la solicitud de autorización de comercialización qué medidas, en su caso, se prevén para garantizar dicho seguimiento. Cuando esté justificado desde el punto de vista de la salud pública, también debe exigirse al titular de la autorización de comercialización que instaure un sistema apropiado de gestión del riesgo para hacer frente a los riesgos relacionados con los medicamentos de terapia avanzada.
- (21) El funcionamiento del presente Reglamento requiere el establecimiento de directrices, que serán elaboradas ya sea por la Agencia o por la Comisión. Se debe celebrar una consulta abierta con todas las partes interesadas, en particular, las autoridades de los Estados miembros y el sector, a fin de poder compartir los conocimientos y experiencia limitados en este ámbito y garantizar la proporcionalidad. Las directrices relativas a las buenas prácticas clínicas y a las normas de correcta fabricación deben establecerse cuanto antes, preferiblemente durante el primer año tras la entrada en vigor y antes del momento de aplicación del presente Reglamento.
- (22) Es esencial un sistema que permita la trazabilidad completa del paciente, del producto y de sus materias primas, para monitorizar la seguridad de los medicamentos de terapia avanzada. Conviene establecer y mantener dicho sistema de manera que se garantice la coherencia y la compatibilidad con los requisitos de trazabilidad establecidos en la Directiva 2004/23/CE para células y tejidos humanos, y en la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes ⁽⁶⁾. El sistema de trazabilidad debe respetar asimismo las disposiciones de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos ⁽⁷⁾.
- (23) Dada la rápida evolución científica en este campo, conviene permitir que las empresas que elaboran medicamentos de terapia avanzada pidan asesoramiento científico a la Agencia, incluido el asesoramiento sobre actividades posteriores a la autorización. Como incentivo, procede mantener las tasas por dicho asesoramiento científico a un nivel mínimo para las pequeñas y medianas empresas y reducirlas para otros solicitantes.

⁽¹⁾ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34. Directiva modificada por el Reglamento (CE) n° 1901/2006.

⁽²⁾ DO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

⁽³⁾ DO L 262 de 14.10.2003, p. 22.

⁽⁴⁾ DO L 169 de 12.7.1993, p. 1. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2007/47/CE (DO L 247 de 21.9.2007, p. 21).

⁽⁵⁾ DO L 189 de 20.7.1990, p. 17. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2007/47/CE.

⁽⁶⁾ DO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

⁽⁷⁾ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31. Directiva modificada por el Reglamento (CE) n° 1882/2003 (DO L 284 de 31.10.2003, p. 1).

(24) La Agencia debe estar facultada para emitir recomendaciones científicas sobre si un determinado producto a base de genes, células o tejidos cumple los criterios científicos por los que se definen los medicamentos de terapia avanzada, para abordar lo antes posible las cuestiones relativas a zonas limítrofes con otros sectores, como los de los cosméticos o los productos sanitarios, que pueden ir surgiendo con el desarrollo de la ciencia. El Comité de terapias avanzadas, con los conocimientos y experiencia excepcionales de que dispone, debe tener una función destacada al prestarse este asesoramiento.

(25) A menudo, las pequeñas y medianas empresas son quienes llevan a cabo los estudios necesarios para demostrar la calidad y la seguridad no clínica de los medicamentos de terapia avanzada. Como incentivo a la realización de estos estudios, procede crear un sistema de evaluación y certificación por la Agencia de los datos resultantes, independientemente de la solicitud de autorización de comercialización. Incluso aunque la certificación no sea jurídicamente vinculante, este sistema debe asimismo tratar de facilitar la evaluación de cualquier futura solicitud de ensayos clínicos y de autorización de comercialización que se base en los mismos datos.

(26) Para tener en cuenta el progreso científico y técnico, la Comisión debe poder adoptar cualquier cambio necesario relativo a los requisitos técnicos de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, del resumen de características del producto, del etiquetado o del prospecto. La Comisión debe garantizar que la información pertinente sobre las medidas contempladas se ponga a disposición de las partes interesadas sin demora.

(27) Hay que establecer disposiciones para la elaboración de informes sobre la aplicación del presente Reglamento una vez que se tenga experiencia al respecto, prestando especial atención a los distintos tipos de medicamentos de terapia avanzada autorizados.

(28) Se han tenido en cuenta los dictámenes del Comité científico de medicamentos y de productos sanitarios en lo relativo a la ingeniería tisular, y del Grupo europeo de ética de las ciencias y de las nuevas tecnologías, así como la experiencia internacional en este ámbito.

(29) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución del presente Reglamento con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽¹⁾.

(30) Conviene, en particular, conferir competencias a la Comisión para que adopte las enmiendas a los anexos I a IV del presente Reglamento y al anexo I de la Directiva 2001/83/CE. Dado que estas medidas son de alcance general, y están destinadas a modificar elementos no esenciales

del presente Reglamento y de la Directiva 2001/83/CE, deben adoptarse con arreglo al procedimiento de reglamentación con control previsto en el artículo 5 bis de la Decisión 1999/468/CE. Estas medidas son esenciales para el buen funcionamiento del conjunto del marco regulador, por lo que deben adoptarse lo antes posible.

(31) Procede, por lo tanto, modificar en consecuencia la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004.

HAN ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO 1

OBJETO Y DEFINICIONES

Artículo 1

Objeto

El presente Reglamento establece normas específicas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 2

Definiciones

1. Además de las definiciones establecidas en el artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE y en el artículo 3, letras a) a l) y o) a q), de la Directiva 2004/23/CE, se aplicarán las siguientes definiciones a efectos del presente Reglamento:

a) por «medicamento de terapia avanzada» se entenderá cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

— un medicamento de terapia génica, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,

— un medicamento de terapia celular somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,

— un producto de ingeniería tisular, tal como se define en la letra b);

b) por «producto de ingeniería tisular» se entenderá aquel:

— que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y

— del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

⁽¹⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23. Decisión modificada por la Decisión 2006/512/CE (DO L 200 de 22.7.2006, p. 11).

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por 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;

c) las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

— las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,

— las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante;

d) por «medicamento combinado de terapia avanzada» se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:

— tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de 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 mencionados.

2. 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.

3. Se considerará que un medicamento de terapia avanzada que contenga células o tejidos tanto autólogos (procedentes del propio paciente) como alogénicos (procedentes de otra persona) es para uso alogénico.

4. 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.

5. 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.

CAPÍTULO 2

REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Artículo 3

Donación, obtención y verificación

Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células o tejidos humanos, la donación, obtención y verificación de estos tejidos o células se realizará de conformidad con la Directiva 2004/23/CE.

Artículo 4

Estudios clínicos

1. Se aplicarán a los productos de ingeniería tisular las normas establecidas en el artículo 6, apartado 7, y en el artículo 9, apartados 4 y 6, de la Directiva 2001/20/CE para la terapia génica y la terapia celular somática.

2. La Comisión, previa consulta a la Agencia, establecerá directrices detalladas de buenas prácticas clínicas, específicas para los medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 5

Normas de correcta fabricación

La Comisión, previa consulta a la Agencia, establecerá directrices acordes con las normas de correcta fabricación y específicas para los medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 6

Cuestiones específicas de los productos sanitarios

1. Un producto sanitario que forme parte de un medicamento combinado de terapia avanzada tendrá que cumplir los requisitos esenciales establecidos en el anexo I de la Directiva 93/42/CEE.

2. Un producto sanitario implantable activo que forme parte de un medicamento combinado de terapia avanzada tendrá que cumplir los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE.

Artículo 7

Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios

Además de los requisitos establecidos en el artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004, en las solicitudes de autorización de un medicamento de terapia avanzada que contenga productos sanitarios, biomateriales, soportes o matrices figurará una descripción de sus características físicas, de su rendimiento y de sus métodos de diseño, de conformidad con el anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

CAPÍTULO 3

PROCEDIMIENTO PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN*Artículo 8***Procedimiento de evaluación**

1. El Comité de medicamentos de uso humano consultará al Comité de terapias avanzadas para toda evaluación científica de medicamentos de terapia avanzada que sea necesaria para emitir los dictámenes científicos mencionados en el artículo 5, apartados 2 y 3, del Reglamento (CE) n° 726/2004. Asimismo se consultará al Comité de terapias avanzadas en caso de reexamen del dictamen, de conformidad con el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

2. Al elaborar un proyecto de dictamen para su aprobación final por el Comité de medicamentos de uso humano, el Comité de terapias avanzadas intentará alcanzar un consenso científico. En caso de que tal consenso no pueda alcanzarse, el Comité de terapias avanzadas adoptará la posición de la mayoría de sus miembros. El proyecto de dictamen mencionará las posiciones divergentes y las razones en que se basan.

3. El proyecto de dictamen del Comité de terapias avanzadas, correspondiente al apartado 1, se enviará oportunamente al presidente del Comité de medicamentos de uso humano, para que se pueda respetarse el plazo establecido en el artículo 6, apartado 3, o en el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

4. Cuando el dictamen científico sobre un medicamento de terapia avanzada emitido por el Comité de medicamentos de uso humano en virtud del artículo 5, apartados 2 y 3, del Reglamento (CE) n° 726/2004 sea divergente del proyecto de dictamen del Comité de terapias avanzadas, el Comité de medicamentos de uso humano anejará a dicho dictamen una explicación detallada del fundamento científico de las diferencias.

5. La Agencia establecerá procedimientos específicos para la aplicación de los apartados 1 a 4.

*Artículo 9***Medicamentos combinados de terapia avanzada**

1. Cuando se trate de un medicamento combinado de terapia avanzada, la totalidad del producto será objeto de una evaluación final por parte de la Agencia.

2. La solicitud de una autorización de comercialización para un medicamento combinado de terapia avanzada incluirá la prueba de conformidad con los requisitos esenciales contemplados en el artículo 6.

3. La solicitud de una autorización de comercialización para un medicamento combinado de terapia avanzada incluirá, si están disponibles, los resultados de una evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo, realizada por un organismo notificado, de conformidad con la Directiva 93/42/CEE o con la Directiva 90/385/CEE.

La Agencia tendrá en cuenta los resultados de dicha evaluación al realizar su evaluación del medicamento en cuestión.

La Agencia puede exigir al correspondiente organismo notificado que transmita cualquier información relativa a los resultados de su evaluación, a lo que el organismo notificado deberá proceder en el plazo de un mes.

Si la solicitud no incluye los resultados de la evaluación, la Agencia requerirá un dictamen sobre la conformidad de la parte del producto sanitario con el anexo I de la Directiva 93/42/CEE o el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE a un organismo notificado identificado en colaboración con el solicitante, a menos que el Comité de terapias avanzadas asesorado por sus expertos en productos sanitarios decida que no se requiere la participación de un organismo notificado.

CAPÍTULO 4

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO*Artículo 10***Resumen de las características del producto**

No obstante lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/83/CE, el resumen de las características del producto de los medicamentos de terapia avanzada contendrá la información que se recoge en el anexo II del presente Reglamento, en el orden en que allí aparece.

*Artículo 11***Etiquetado del embalaje exterior y acondicionamiento primario**

No obstante lo dispuesto en el artículo 54 y el artículo 55, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, los detalles recogidos en el anexo III del presente Reglamento figurarán en el embalaje exterior de los medicamentos de terapia avanzada o, si no llevan embalaje exterior, en el acondicionamiento primario.

*Artículo 12***Acondicionamiento primario especial**

Además de lo dispuesto en el artículo 55, apartados 2 y 3, de la Directiva 2001/83/CE, los siguientes detalles figurarán en el acondicionamiento primario de los medicamentos de terapia avanzada:

- el código único de cada donación y cada producto, según lo dispuesto en el artículo 8, apartado 2, de la Directiva 2004/23/CE;
- en el caso de medicamentos de terapia avanzada de uso autólogo, el identificador único del paciente y la mención «Solo para uso autólogo».

Artículo 13

Prospecto

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 59, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, el prospecto de los medicamentos de terapia avanzada se redactará de acuerdo con el resumen de características del producto, y contendrá la información que se recoge en el anexo IV del presente Reglamento, en el orden en que allí aparece.

2. En el prospecto estarán reflejados los resultados de las consultas con grupos de pacientes afectados, para que se garantice su legibilidad, claridad y facilidad de uso.

CAPÍTULO 5

REQUISITOS POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN

Artículo 14

Seguimiento de la eficacia y de las reacciones adversas y gestión del riesgo tras la autorización

1. Además de los requisitos de farmacovigilancia establecidos en los artículos 21 a 29 del Reglamento (CE) n° 726/2004, el solicitante detallará en su solicitud de autorización de comercialización las medidas previstas para garantizar el seguimiento de la eficacia y de las reacciones adversas de los medicamentos de terapia avanzada.

2. Cuando haya motivos especiales de preocupación, la Comisión, asesorada por la Agencia, exigirá como parte de la autorización de comercialización que se instaure un sistema de gestión del riesgo para detectar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos inherentes a los medicamentos de terapia avanzada, que incluya una evaluación de la eficacia del propio sistema, o que el titular de la autorización de comercialización lleve a cabo estudios específicos posteriores a la comercialización y los presente para su revisión a la Agencia.

Además, las autoridades competentes podrán exigir que se presenten otros informes con la evaluación de la efectividad de cualquier sistema de gestión del riesgo y de los resultados de cualesquiera estudios realizados al respecto.

La evaluación de la efectividad de cualquier sistema de gestión del riesgo y de los resultados de cualesquiera estudios realizados se incorporará a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a los que hace referencia el artículo 24, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

3. La Agencia comunicará de inmediato a la Comisión todo incumplimiento por el titular de la autorización de comercialización de los requisitos mencionados en el apartado 2.

4. La Agencia establecerá directrices detalladas para la aplicación de los apartados 1, 2 y 3.

5. En caso de acontecimientos y reacciones adversas graves en relación con un medicamento de terapia avanzada, la Agencia informará a las autoridades nacionales competentes para la aplicación de las Directivas 90/385/CEE, 93/42/CEE y 2004/23/CE.

Artículo 15

Trazabilidad

1. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento de terapia avanzada establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse.

2. El hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse el medicamento de terapia avanzada establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad del paciente y del producto. El sistema será lo suficientemente detallado para permitir vincular cada producto al paciente que lo recibió y viceversa.

3. Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células o tejidos humanos, el titular de la autorización de comercialización, así como el hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse, velarán por que los sistemas de trazabilidad establecidos de conformidad con los apartados 1 y 2 del presente artículo sean complementarios y compatibles con lo dispuesto en los artículos 8 y 14 de la Directiva 2004/23/CE, en lo relativo a las células y los tejidos humanos distintos de las células sanguíneas, y en los artículos 14 y 24 de la Directiva 2002/98/CE, en lo relativo a las células sanguíneas.

4. El titular de la autorización de comercialización conservará los datos mencionados en el apartado 1, como mínimo, treinta años después de la fecha de caducidad del producto, o más si así lo exige la Comisión en los términos de la autorización de comercialización.

5. En caso de bancarrota o liquidación del titular de la autorización de comercialización, y si esta no se transfiere a otra entidad jurídica, los datos mencionados en el apartado 1 se transferirán a la Agencia.

6. Si la autorización de comercialización se suspende, revoca o retira, su titular seguirá sometido a las obligaciones establecidas en los apartados 1, 3 y 4.

7. La Comisión establecerá directrices detalladas para la aplicación de los apartados 1 a 6, en particular en cuanto al tipo y a la cantidad de datos mencionados en el apartado 1.

CAPÍTULO 6

INCENTIVOS

Artículo 16

Asesoramiento científico

1. El solicitante o el titular de una autorización de comercialización podrá pedir asesoramiento a la Agencia en lo relativo al diseño y la aplicación de la farmacovigilancia y del sistema de gestión del riesgo mencionado en el artículo 14.

2. No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 297/95 del Consejo, de 10 de febrero de 1995, relativo a las tasas que deben pagarse a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁾, se aplicará una reducción del 90 % para las pequeñas y medianas empresas y del 65 % para los demás solicitantes de la tasa por asesoramiento científico que deba pagarse a la Agencia por cualquier asesoramiento sobre medicamentos de terapia avanzada prestado en virtud del apartado 1 del presente artículo y del artículo 57, apartado 1, letra n), del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Artículo 17

Recomendación científica sobre la clasificación como terapia avanzada

1. Todo solicitante que elabore un producto basado en genes, células o tejidos podrá solicitar una recomendación científica de la Agencia para determinar si hay bases científicas para que su producto entre en la definición de medicamento de terapia avanzada. La Agencia presentará tal recomendación, previa consulta a la Comisión, en el plazo de 60 días a partir de la recepción de la solicitud.

2. La Agencia hará públicos resúmenes de las recomendaciones presentadas de conformidad con el apartado 1, tras eliminar de ellos toda información comercial de carácter confidencial.

Artículo 18

Certificación de datos sobre calidad y de datos no clínicos

Las pequeñas y medianas empresas que elaboren un medicamento de terapia avanzada podrán presentar a la Agencia, para su evaluación científica y su certificación, todos los datos sobre calidad pertinentes y, si disponen de ellos, los datos no clínicos de conformidad con los módulos 3 y 4 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

La Comisión establecerá disposiciones para la evaluación y la certificación de dichos datos, de conformidad con el procedimiento de reglamentación contemplado en el artículo 26, apartado 2.

Artículo 19

Reducción de la tasa por autorización de comercialización

1. No obstante lo dispuesto en el Reglamento (CE) n° 297/95, la tasa por autorización de comercialización se reducirá 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 de que se trate.

⁽¹⁾ DO L 35 de 15.2.1995, p. 1. Reglamento modificado en último lugar por el Reglamento (CE) n° 1905/2005 (DO L 304 de 23.11.2005, p. 1).

2. Lo dispuesto en el apartado 1 también se aplicará a las tasas por actividades posteriores a la autorización percibidas por la Agencia durante el primer año tras la concesión de la autorización de comercialización para un medicamento de terapia avanzada.

3. Los apartados 1 y 2 se aplicarán durante los períodos transitorios establecidos en el artículo 29.

CAPÍTULO 7

COMITÉ DE TERAPIAS AVANZADAS

Artículo 20

Comité de terapias avanzadas

1. Se crea en la Agencia un Comité de terapias avanzadas.
2. Salvo disposición contraria del presente Reglamento, el Comité de terapias avanzadas se regirá por el Reglamento (CE) n° 726/2004.
3. El director ejecutivo de la Agencia garantizará una coordinación adecuada entre el Comité de terapias avanzadas y los demás comités de la Agencia, concretamente el Comité de medicamentos de uso humano y el Comité de medicamentos huérfanos, sus grupos de trabajo y cualquier otro grupo de asesoramiento científico.

Artículo 21

Composición del Comité de terapias avanzadas

1. El Comité de terapias avanzadas estará compuesto por los siguientes miembros:
 - a) cinco titulares o miembros cooptados del Comité de medicamentos de uso humano de cinco Estados miembros, con suplentes propuestos por sus respectivos Estados miembros o, en el caso de los miembros cooptados del Comité de medicamentos de uso humano, identificados por este último conforme a la recomendación del miembro cooptado correspondiente. Estos cinco titulares o miembros cooptados, con sus suplentes, serán designados por el Comité de medicamentos de uso humano;
 - b) un titular y un suplente designado por cada Estado miembro cuya autoridad nacional competente no esté representada entre los miembros y suplentes designados por el Comité de medicamentos de uso humano;
 - c) dos titulares y dos suplentes designados por la Comisión, sobre la base de una convocatoria pública de manifestaciones de interés y previa consulta al Parlamento Europeo, para que representen a médicos y personal hospitalario;

d) dos titulares y dos suplentes designados por la Comisión, sobre la base de una convocatoria pública de manifestaciones de interés y previa consulta al Parlamento Europeo, para que representen a las asociaciones de pacientes.

En ausencia de los titulares, los suplentes les representarán y votarán en su nombre.

2. Todos los miembros del Comité de terapias avanzadas serán elegidos por su competencia científica o su experiencia en el campo de los medicamentos de terapia avanzada. A efectos del apartado 1, letra b), los Estados miembros cooperarán, coordinados por el director ejecutivo de la Agencia, para que en la composición definitiva del Comité de terapias avanzadas queden cubiertos de manera adecuada y equilibrada los ámbitos científicos pertinentes a las terapias avanzadas, incluidos los productos sanitarios, la ingeniería tisular, la terapia génica, la terapia celular, la biotecnología, la cirugía, la farmacovigilancia, la gestión del riesgo y la ética.

Al menos dos titulares y dos suplentes del Comité de terapias avanzadas tendrán experiencia científica en el ámbito de los productos sanitarios.

3. Los miembros del Comité de terapias avanzadas serán designados por un período de tres años, renovable. Podrán ir a las reuniones del Comité de terapias avanzadas acompañados por expertos.

4. El Comité de terapias avanzadas elegirá a su presidente de entre sus miembros, para un mandato de tres años, renovable una vez.

5. La Agencia hará públicos los nombres y las cualificaciones de todos los miembros, en particular, a través de su página web.

Artículo 22

Conflictos de intereses

Además de los requisitos establecidos en el artículo 63 del Reglamento (CE) n° 726/2004, los titulares y suplentes del Comité de terapias avanzadas no tendrán intereses financieros o de otro tipo en el sector de la biotecnología ni en el sector de los productos sanitarios que pudieran afectar a su imparcialidad. Todos los intereses indirectos que pudieran relacionarse con estos sectores se reflejarán en el registro mencionado en el artículo 63, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Artículo 23

Tareas del Comité de terapias avanzadas

El Comité de terapias avanzadas realizará las siguientes tareas:

a) elaborar un proyecto de dictamen sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento de terapia avanzada para

su aprobación final por parte del Comité de medicamentos de uso humano y asesorar al mismo sobre cualquier dato obtenido al desarrollar un medicamento de este tipo;

b) asesorar, en virtud del artículo 17, sobre si un producto entra dentro de la definición de medicamento de terapia avanzada;

c) a petición del Comité de medicamentos de uso humano, asesorar sobre cualquier medicamento para el que puedan precisarse, a efectos de la evaluación de su calidad, seguridad o eficacia, conocimientos y experiencia en alguno de los ámbitos científicos mencionados en el artículo 21, apartado 2;

d) brindar asesoramiento en todo lo relativo a medicamentos de terapia avanzada, a petición del director ejecutivo de la Agencia o de la Comisión;

e) prestar asistencia científica para la elaboración de todo documento relacionado con el cumplimiento de los objetivos del presente Reglamento;

f) a petición de la Comisión, brindar conocimientos, experiencia y asesoramiento científicos sobre cualquier iniciativa comunitaria relativa al desarrollo de terapias y medicamentos innovadores que lo requieran en alguno de los ámbitos científicos mencionados en el artículo 21, apartado 2;

g) contribuir a los procedimientos de asesoramiento científico contemplados en el artículo 16 del presente Reglamento y en el artículo 57, apartado 1, letra n), del Reglamento (CE) n° 726/2004.

CAPÍTULO 8

DISPOSICIONES GENERALES Y FINALES

Artículo 24

Adaptación de los anexos

La Comisión, previa consulta a la Agencia y de conformidad con el procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 26, apartado 3, modificará los anexos I a IV para adaptarlos a la evolución científica y técnica.

Artículo 25

Informe y revisión

A más tardar el 30 de diciembre de 2012, la Comisión hará público un informe general sobre la aplicación del presente Reglamento, en el que presentará información integral sobre los distintos tipos de medicamentos de terapia avanzada autorizados de conformidad con el presente Reglamento.

En dicho informe, la Comisión evaluará las repercusiones del progreso técnico en la aplicación del presente Reglamento. Además, revisará el ámbito de aplicación del presente Reglamento, incluido, en particular, el marco regulador de los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Artículo 26

Procedimiento de comitología

1. La Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos para uso humano creado en virtud del artículo 121, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE.

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el artículo 5, apartado 6, de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación el artículo 5 bis, apartados 1 a 4, y el artículo 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

Artículo 27

Modificaciones del Reglamento (CE) n° 726/2004

El Reglamento (CE) n° 726/2004 se modifica como sigue:

1) En el artículo 13, apartado 1, párrafo primero, la primera frase se sustituye por el texto siguiente:

«Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 4, apartados 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE, una autorización de comercialización que haya sido concedida en virtud del presente Reglamento será válida en toda la Comunidad.»

2) El artículo 56 se modifica como sigue:

a) en el apartado 1 se inserta la letra siguiente:

«(d bis) el Comité de terapias avanzadas;»;

b) en el apartado 2, párrafo primero, primera frase, los términos «letras a) a d) del apartado 1» se sustituyen por «letras a) a d bis) del apartado 1».

3) El anexo se modifica como sigue:

a) se inserta el punto siguiente:

«1 bis. Medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2 del Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (*).

(*) DO L 324 de 10.12.2007, p. 121»;

b) en el punto 3, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:

«Después del 20 de mayo de 2008, la Comisión, previa consulta a la Agencia, podrá presentar una propuesta adecuada para modificar el presente punto y el Parlamento Europeo y el Consejo decidirán al respecto conforme al Tratado.»

Artículo 28

Modificaciones de la Directiva 2001/83/CE

La Directiva 2001/83/CE se modifica como sigue:

1) En el artículo 1 se inserta el apartado siguiente:

«4 bis. *Medicamento de terapia avanzada:*

un producto tal como está definido en el artículo 2 del Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (*);

(*) DO L 324 de 10.12.2007, p. 121».

2) En el artículo 3 se añade el punto siguiente:

«7) los medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el Reglamento (CE) n° 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 para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (*).

(*) DO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1901/2006 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).».

3) En el artículo 4 se añade el apartado siguiente:

«5. La presente Directiva y los Reglamentos a los que hace mención no afectarán a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en la legislación comunitaria antes mencionada. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes. La Comisión pondrá a disposición del público esta información en un registro.»

- 4) En el artículo 6, apartado 1, el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) n° 1394/2007.».

Artículo 29

Período transitorio

1. Los medicamentos de terapia avanzada distintos de los productos de ingeniería tisular, que estaban legalmente comercializados en la Comunidad en virtud de legislación nacional o comunitaria el 30 de diciembre de 2008 deberán conformarse al presente Reglamento a más tardar el 30 de diciembre de 2011.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Estrasburgo, el 13 de noviembre de 2007.

Por el Parlamento Europeo
El Presidente
 H.-G. PÖTTERING

Por el Consejo
El Presidente
 M. LOBO ANTUNES

2. Los productos de ingeniería tisular que estén legalmente comercializados en la Comunidad en virtud de la legislación nacional o comunitaria el 30 de diciembre de 2008 deberán conformarse al presente Reglamento a más tardar el 30 de diciembre de 2012.

3. No obstante lo dispuesto en el artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 297/95, no se pagará a la Agencia ninguna tasa correspondiente a solicitudes de autorización para medicamentos de terapia avanzada mencionados en los apartados 1 y 2 del presente artículo.

Artículo 30

Entrada en vigor

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será de aplicación a partir del 30 de diciembre de 2008.

ANEXO I

Manipulaciones mencionadas en el artículo 2, apartado 1, letra c), primer guión

- Corte.
 - Trituración.
 - Moldeo.
 - Centrifugación.
 - Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
 - Esterilización.
 - Irradiación.
 - Separación, concentración o purificación celular.
 - Filtrado.
 - Liofilización.
 - Congelación.
 - Criopreservación.
 - Vitricación.
-

ANEXO II

Resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 10

1. Nombre del medicamento
2. Composición del producto:
 - 2.1. Descripción general del producto, en su caso con dibujos explicativos y fotografías.
 - 2.2. Composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a sus sustancias activas y demás componentes, cuyo conocimiento sea esencial para la utilización, administración o implantación adecuadas del producto. Si contiene células o tejidos, se ofrecerá una descripción detallada de los mismos y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano.

Para la lista de excipientes, véase el punto 6.1.
3. Forma farmacéutica
4. Datos clínicos:
 - 4.1. Indicaciones terapéuticas.
 - 4.2. Posología e instrucciones detalladas para la utilización, aplicación, implantación o administración a adultos y, en su caso, a niños u otras poblaciones específicas, en caso necesario con dibujos explicativos y fotografías.
 - 4.3. Contraindicaciones.
 - 4.4. Advertencias y precauciones particulares de empleo, incluidas las que deban tomar las personas que los manipulan, administran o implantan a los pacientes, junto con las que deban tomar los pacientes.
 - 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - 4.6. Utilización durante el embarazo y la lactancia.
 - 4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas.
 - 4.8. Efectos adversos.
 - 4.9. Sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia).
5. Propiedades farmacológicas:
 - 5.1. Propiedades farmacodinámicas.
 - 5.2. Propiedades farmacocinéticas.
 - 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos sobre calidad:
 - 6.1. Lista de excipientes, incluidos los conservantes.
 - 6.2. Incompatibilidades.
 - 6.3. Caducidad, en caso necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario.

- 6.4. Precauciones especiales de conservación.
 - 6.5. Tipo y contenido del envase y equipos especiales de utilización, administración o implantación, en su caso con dibujos explicativos y fotografías.
 - 6.6. Precauciones especiales e instrucciones de manipulación y eliminación de un medicamento de terapia avanzada ya utilizado, o de material de desecho procedente del mismo, si procede y, en su caso, con dibujos explicativos y fotografías.
 7. Titular de la autorización de comercialización
 8. Número(s) de la autorización de comercialización
 9. Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización
 10. Fecha de revisión del texto
-

ANEXO III

Etiquetado del embalaje exterior y acondicionamiento primario a que se refiere el artículo 11

- a) Nombre del medicamento y, en su caso, indicación de si está destinado a lactantes, niños o adultos; denominación común internacional (DCI) o, si no tiene DCI, denominación común.
- b) Descripción de las sustancias activas, expresadas cuantitativa y cualitativamente, y, si el producto contiene células o tejidos, la mención «este producto contiene células de origen humano/animal [según proceda]», junto con una breve descripción de estos tejidos o células y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano.
- c) Forma farmacéutica, y en su caso, los contenidos por peso, volumen o número de dosis del producto.
- d) Lista de excipientes, incluidos los conservantes.
- e) Método de utilización, aplicación, administración o implantación y, en caso necesario, vía de administración. Cuando proceda, se dejará espacio para indicar la dosis prescrita.
- f) Una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.
- g) Cualquier advertencia especial necesaria para el medicamento en concreto.
- h) La fecha de caducidad expresada claramente (mes y año, día si es aplicable).
- i) Las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar.
- j) Las precauciones específicas relativas a la eliminación de medicamentos no utilizados o de desechos de medicamentos, en su caso, así como la referencia a cualquier sistema existente para su recogida adecuada.
- k) El nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular designado por este último.
- l) El número de la autorización de comercialización.
- m) El número de lote del fabricante y el código único de cada donación y cada producto, según lo dispuesto en el artículo 8, apartado 2, de la Directiva 2004/23/CE.
- n) En el caso de medicamentos de terapia avanzada de uso autólogo, el identificador único del paciente y la mención «Solo para uso autólogo».

ANEXO IV

Prospecto a que se refiere el artículo 13

- a) Para la identificación del medicamento de terapia avanzada:
- i) nombre del medicamento y, si procede, indicación de si está destinado a lactantes, niños o adultos. Se incluirá la denominación común,
 - ii) la categoría farmacoterapéutica o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el usuario,
 - iii) si contiene células o tejidos, se ofrecerá una descripción detallada de los mismos y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano,
 - iv) si el producto contiene productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos, se ofrecerá una descripción de estos y de su origen específico.
- b) Indicaciones terapéuticas.
- c) Relación de indicaciones necesarias antes de tomar o utilizar el medicamento:
- i) contraindicaciones,
 - ii) precauciones de empleo adecuadas,
 - iii) interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo: alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento,
 - iv) advertencias especiales,
 - v) en su caso, posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas,
 - vi) excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización eficaz y sin riesgos del medicamento y que estén incluidos en las indicaciones detalladas publicadas con arreglo al artículo 65 de la Directiva 2001/83/CE.
- En la lista se tendrá en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante la lactancia, ancianos, personas con determinadas enfermedades).
- d) Las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:
- i) la posología,
 - ii) el método de utilización, aplicación, administración o implantación y, en caso necesario, vía de administración, y, en su caso, según la naturaleza del producto:
 - iii) frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento,
 - iv) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada,
 - v) medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo, síntomas, tratamiento de urgencia),
 - vi) información sobre cómo proceder si han dejado de tomarse una o más dosis,
 - vii) una recomendación específica de que se consulte al médico o al farmacéutico, según el caso, para cualquier aclaración con respecto a la utilización del producto.
- e) Una descripción de reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, las medidas que deban adoptarse, indicando que el usuario será invitado expresamente a comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviera descrita en el prospecto.

-
- f) Referencia a la fecha de caducidad que figure en la etiqueta, con:
- i) una advertencia para no sobrepasar esta fecha,
 - ii) si procede, las precauciones especiales de conservación,
 - iii) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro,
 - iv) la composición cuantitativa y cualitativa *in extenso*,
 - v) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre de sus representantes designados en los Estados miembros,
 - vi) el nombre y la dirección del fabricante.
- g) La fecha de la última revisión del prospecto.
-

I. DISPOSICIONES GENERALES

JEFATURA DEL ESTADO

- 7065** *Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.*

I

El trasplante de células y tejidos humanos ha experimentado un incremento considerable en los últimos años. En el ámbito de la Unión Europea y con el fin de regular la creciente utilización clínica de dichos elementos se ha aprobado la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos; la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos; y la Directiva 2006/86/CE de la Comisión, de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

El Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, vino a transponer la normativa comunitaria al ordenamiento jurídico interno de España. Sin embargo, el Tribunal Supremo ha anulado, por insuficiencia de rango, el mencionado real decreto mediante su reciente sentencia de 30 de mayo de 2014.

La decisión del Alto Tribunal deja sin regulación jurídica, en materia de donación y trasplante de células y tejidos humanos, aspectos relativos a la calidad y seguridad de la donación tan importantes como la voluntariedad, el anonimato entre donante y receptor, el altruismo y la solidaridad que caracterizan el modelo de trasplantes del Sistema Nacional de Salud; los sistemas de control de los procesos que se suceden desde la obtención de las células y tejidos hasta su implantación; las condiciones que deben reunir los centros y unidades de obtención y aplicación así como los establecimientos de tejidos; los sistemas y canales de información sobre donación de células y tejidos; los objetivos y criterios de acceso, basados en la evaluación objetiva de las necesidades médicas, a las células y tejidos; la participación del sector público y de las organizaciones sin ánimo de lucro en la prestación de los servicios de utilización de células y tejidos humanos.

La ausencia de regulación en tales ámbitos daría lugar a la supresión de las exigencias vigentes aplicables a la donación de tejidos y células -con frecuencia provenientes no solo de países miembros de la Unión Europea sino también de terceros países- y, por tanto, a la eliminación de medidas, con el consiguiente riesgo para la salud pública, destinadas a evitar la transmisión de enfermedades del donante al receptor en los implantes de tejidos, algunos de ellos con notable importancia cuantitativa y cualitativa de utilización como el de médula ósea, sangre de cordón umbilical, tejido óseo o córneas.

En concreto, esta falta de regulación conllevaría, en primer lugar, una ausencia de garantías de calidad y seguridad en las donaciones y trasplantes de tejidos por

inexistencia de condiciones y requisitos para intervenir en dicho ámbito. La inexistencia de exigencias imprescindibles, en cuanto a determinaciones en los donantes o a procesamiento de los tejidos, generaría, por ejemplo, un elevado riesgo de transmisión de enfermedades o de fracaso de un trasplante.

En segundo lugar, también se produciría una ausencia de controles públicos necesarios en lo relativo al ámbito de la donación de células y tejidos y, señaladamente, en el de donación de médula ósea.

Y en esta misma línea de inexistencia de requisitos y controles públicos necesarios resulta especialmente preocupante la ausencia de control sobre importaciones y exportaciones de tejidos. La norma declarada nula exigía autorización administrativa previa para la importación o exportación de tejidos procedentes de, o con destino a, terceros países. En esta situación podrían enviarse, sin ningún control, tejidos de donantes españoles a cualquier país del mundo, o podrían entrar en España tejidos de donantes procedentes de países sin los criterios mínimos de calidad con el riesgo de transmisión de enfermedades a los receptores.

II

Este real decreto-ley responde a la evidente necesidad de regular con la requerida urgencia el marco jurídico indispensable para la materialización inmediata de la utilización de células y tejidos humanos, así como de los productos elaborados derivados de ellos, cuando están destinados a ser aplicados al ser humano, en los mismos términos que ya consagraba el real decreto ahora anulado.

Con el fin de mantener tanto las garantías de control de la importación y exportación de tejidos provenientes y destinados a terceros países, como las de establecimiento y funcionamiento de entidades españolas y extranjeras en este ámbito y las de seguridad jurídica de pacientes y profesionales en relación con este tipo de trasplantes, resulta imprescindible una actuación normativa con carácter inmediato. Se trata de garantizar la regulación de numerosos aspectos y actividades relacionados con la aplicación terapéutica de células y tejidos humanos a efectos de soslayar el riesgo que la actual situación conlleva para la salud pública, lo cual no admite dilatar en el tiempo la regulación de la materia.

Al mismo tiempo, con esta norma se da cumplimiento al rango normativo exigido por el artículo 43.2 de la Constitución Española que consagra como principio rector de la política social y económica la obligación de los poderes públicos de organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de prestaciones sanitarias, estableciendo los «deberes y derechos de todos» al respecto.

El Tribunal Constitucional ha señalado, en sentencias como la 182/1997, de 28 de octubre, y la 245/2004, de 16 de diciembre, que el hecho de que una materia esté sujeta al principio de reserva de ley no permite concluir que la misma se encuentre excluida del ámbito de regulación del real decreto-ley, el cual puede penetrar en dicha materia siempre que se den los requisitos constitucionales de presupuesto habilitante y no «afecte», en el sentido constitucional del término, a las materias excluidas en el artículo 86 de la Constitución Española, aspecto que necesariamente se relaja al encontramos en presencia de un principio rector de la política social y económica del Capítulo III del Título I de la Constitución.

Por todo ello, el Gobierno considera que concurren los presupuestos necesarios de extraordinaria y urgente necesidad establecidos en el artículo 86 de la Constitución Española que le habilitan para aprobar estas medidas mediante el mecanismo de un real decreto-ley.

III

Este real decreto-ley consta de treinta y ocho artículos distribuidos en seis capítulos, una disposición transitoria, una disposición derogatoria, cuatro disposiciones finales y ocho anexos.

El capítulo I contiene las disposiciones generales relativas al objeto y ámbito de aplicación de la norma; a las definiciones; a los principios de gratuidad y carácter no lucrativo; a la promoción y publicidad; a la educación y a la formación; y a la confidencialidad. El presente real decreto-ley resulta de aplicación a todos los tejidos y células humanas, incluyendo las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, cordón umbilical o médula ósea; las células reproductoras, excepto en los aspectos regulados en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; las células y tejidos fetales, y las células troncales adultas y embrionarias cuando su finalidad sea el uso terapéutico o la aplicación clínica. Se excluyen de su ámbito de aplicación, la sangre y los productos sanguíneos, a excepción de las células progenitoras hematopoyéticas y los órganos humanos. También quedan excluidos de dicho ámbito los procedimientos de investigación con células y tejidos que no incluyan una aplicación en el cuerpo humano. Esta norma prevé, además, la posibilidad de que existan establecimientos entre cuyas actividades figure la preservación de células y/o tejidos para un eventual uso autólogo, estableciendo las condiciones que tales establecimientos deben cumplir.

El capítulo II contiene disposiciones sobre donación y obtención de células y tejidos humanos, diferenciando la regulación en función de si provienen de donantes vivos o de donantes fallecidos; sobre la autorización de actividades en los centros y unidades de obtención de células y tejidos; sobre la selección y evaluación del donante; sobre el procedimiento de obtención de células y tejidos; sobre el empaquetado, etiquetado y transporte de células y tejidos hasta el establecimiento de tejidos; y sobre el sistema de recogida y custodia de la información.

El capítulo III regula el procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos y, en concreto, la autorización de actividades, las condiciones generales de funcionamiento y el responsable técnico y personal adscrito de los establecimientos de tejidos; la gestión de la calidad; la recepción, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, documentación, acondicionamiento, distribución, importación y exportación de las células y tejidos; las relaciones entre los establecimientos de tejidos y terceros; y el sistema de recogida y custodia de la información.

El capítulo IV regula la aplicación de células y tejidos y, en ese marco, la autorización de la aplicación de células y tejidos en centros o unidades de aplicación; el acceso a las células y tejidos y condiciones generales de aplicación; el sistema de recogida y custodia de la información y la investigación clínica.

El capítulo V regula los sistemas de información, seguimiento y biovigilancia y, en ese ámbito, los registros de centros y unidades de obtención y aplicación de tejidos humanos y de establecimientos de tejidos y de donantes de progenitores hematopoyéticos; el sistema de información general; la trazabilidad y los sistemas de codificación y de biovigilancia.

El capítulo VI regula la inspección, evaluación y acreditación de excelencia de centros y servicios, así como las infracciones y sanciones.

La disposición transitoria única regula la aplicación de esta norma, con carácter retroactivo, a las situaciones jurídicas nacidas y a los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor del real decreto-ley, salvo en lo que se refiere a las disposiciones sancionadoras no favorables o restrictivas de derechos individuales. La disposición derogatoria única dispone la derogación normativa correspondiente. Las disposiciones finales regulan el título competencial; la incorporación del Derecho de la Unión Europea; la facultad de desarrollo y modificación; y la entrada en vigor de la norma.

Finalmente, los ocho anexos regulan, respectivamente, los requisitos y condiciones mínimas para las autorizaciones de establecimientos de tejidos y centros o unidades de obtención y aplicación de células y tejidos; los requerimientos clínicos para la evaluación de los donantes de células y tejidos; los tests de laboratorio requeridos en la evaluación de los donantes, excepto los donantes de células reproductoras; la selección y evaluación del donante de células reproductoras; los procedimientos de donación, extracción de células y tejidos y su recepción en el establecimiento de tejidos; la información mínima

exigida en el sistema de trazabilidad de origen a destino de las células y tejidos humanos obtenidos para su aplicación en humanos; el sistema de codificación de células y tejidos; y el sistema de biovigilancia.

Este real decreto-ley, en cuanto determina aspectos esenciales para la protección de la salud y de la seguridad de las personas, tanto de los donantes como de los posibles receptores, tiene la condición de normativa básica, al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia sobre bases y coordinación general de la sanidad, y de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Se exceptúan de lo anterior el artículo 23, que se dicta al amparo de la competencia exclusiva del Estado en materia de sanidad exterior y el artículo 29, que se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.15.^a, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

En virtud de todo ello, haciendo uso de la autorización contenida en el artículo 86 de la Constitución Española, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día 4 de julio de 2014,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto-ley regula las actividades relacionadas con la utilización de células y tejidos humanos y los productos elaborados derivados de ellos, cuando están destinados a ser aplicados en el ser humano. Las actividades reguladas incluyen su donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento, distribución, aplicación e investigación clínica.

2. En el caso de que la elaboración, transformación, procesamiento, aplicación e investigación clínica de los productos derivados de las células y tejidos estén regulados por normas específicas, este real decreto-ley sólo se aplicará a su donación, obtención y evaluación.

3. Quedan excluidos del ámbito de este real decreto-ley:

a) Las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo proceso quirúrgico.

b) La sangre, los componentes y los derivados sanguíneos tal y como se definen en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

c) Los órganos o partes de órganos, si su fin es el de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma función que el órgano completo.

4. Este real decreto-ley se aplicará a las células reproductoras en todo lo no previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en su normativa de desarrollo.

Artículo 2. *Definiciones.*

1. A efectos de este real decreto-ley se entenderá por:

a) Almacenamiento: mantenimiento de las células o tejidos bajo condiciones controladas y apropiadas hasta su distribución.

b) Aplicación: cualquier actividad que implique el uso de células o tejidos en un receptor humano y/o en aplicaciones extracorporales (se engloban las actividades de implantar, infundir, injertar, aplicar o trasplantar).

c) Células: las células individuales de origen humano o los grupos celulares de origen humano cuando no estén unidos por ninguna forma de tejido conectivo.

d) Células reproductoras: aquellas células o tejidos que puedan ser utilizados para la reproducción humana asistida.

e) Centro o unidad de obtención: establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de obtención y extracción de tejidos o células, o que puede posibilitar la recogida y utilización de residuos quirúrgicos con las finalidades que establece esta norma, y que no precise ser autorizado como establecimiento de tejidos.

f) Centro o unidad de implante o aplicación en humanos: establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de aplicación de células o tejidos humanos en humanos.

g) Cuarentena: periodo en el que los tejidos o las células extraídas se mantienen aislados físicamente o por otros métodos efectivos, mientras se espera una decisión sobre su aceptación o rechazo para el uso en humanos.

h) Crítico: hecho, acción o evento que potencialmente puede tener efecto sobre la calidad y la seguridad de las células y tejidos.

i) Distribución: transporte y entrega de tejidos o células destinados a ser aplicados en el ser humano.

j) Donación: el hecho de donar tejidos o células humanos destinados a ser aplicados en el ser humano.

k) Donación dentro de la pareja: la cesión de células reproductoras de un hombre a una mujer de una misma pareja que declaran mantener una relación física íntima.

l) Donante: toda fuente humana, viva o muerta, de células y/o tejidos humanos.

m) Efecto adverso grave: cualquier hecho desfavorable vinculado a la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos que pueda conducir a la transmisión de una enfermedad, a la muerte del paciente, o a estados que hagan peligrar su vida, a minusvalías o incapacidades o que puedan dar lugar a hospitalización o enfermedad o la pueda prolongar.

n) Establecimiento de tejidos: banco de tejidos, unidad de un hospital o cualquier otro centro donde se lleven a cabo actividades de procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células y tejidos humanos después de su obtención y hasta su utilización o aplicación en humanos. El establecimiento de tejidos también puede estar encargado de la obtención y evaluación de tejidos y células.

ñ) Investigación clínica: investigación desarrollada mediante protocolos que incluyen los procedimientos de obtención y aplicación de células y tejidos humanos en humanos, cuando la eficacia o seguridad de los procedimientos o de las células o tejidos no están suficientemente comprobadas o cuando la indicación terapéutica no está suficientemente consolidada, y cuya finalidad es la comprobación de alguno de estos puntos.

o) Obtención: proceso por el que se puede disponer de células y/o tejidos humanos con la finalidad a que se refiere este real decreto-ley.

p) Órgano: una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.

q) Preservación: utilización de agentes químicos, alteración de las condiciones medioambientales o aplicación de otros medios durante el procesamiento de los tejidos o células, a fin de impedir o retrasar el deterioro biológico o físico de los mismos.

r) Procedimientos operativos estandarizados (POE): instrucciones de trabajo documentadas y autorizadas que describen cómo llevar a cabo actividades o realizar test que habitualmente no se describen en los planes de trabajo o las normas de buenas prácticas.

s) Procesamiento: operación u operaciones que implican la preparación, manipulación, preservación y acondicionamiento de los tejidos y las células destinados a su aplicación en el ser humano.

t) Reacción adversa grave: respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, discapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad o que las prolongue.

u) Sistema de calidad: comprende la estructura orgánica, la definición de responsabilidades, los procedimientos, procesos y recursos, que se destinan a desarrollar la gestión de la calidad. Incluye cualquier actividad que contribuya a la calidad total de forma directa o indirecta.

v) Sistema de gestión de calidad: actividades coordinadas destinadas a la dirección y control de una organización en relación con la calidad.

w) Tejido: toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.

x) Trazabilidad: capacidad para ubicar, localizar e identificar las células y/o tejidos en cualquier paso del proceso desde la donación, la obtención, el procesamiento, la evaluación, el almacenamiento y la distribución hasta llegar al receptor o hasta ser desestimados y/o destruidos, lo que lleva consigo la capacidad de identificar al donante, el establecimiento de tejidos y la instalación que recibe, procesa o almacena los tejidos o células, así como la capacidad de identificar al receptor o receptores en los que se apliquen los tejidos o células. La trazabilidad cubre, asimismo, la capacidad de localizar e identificar cualquier dato relevante de los productos y materiales que van a estar en contacto directo con las células y/o tejidos y que puedan afectar a la calidad y seguridad de los mismos.

2. Asimismo, se entenderá por:

a) Uso alogénico: proceso mediante el cual las células o tejidos son extraídos de una persona y aplicados a otra.

b) Uso autólogo: proceso mediante el cual las células o los tejidos son extraídos y aplicados a la misma persona.

c) Uso autólogo eventual: las células y/o tejidos son obtenidos con la finalidad de ser preservados para su aplicación hipotética futura en la misma persona, sin que exista una indicación médica establecida en el momento de la obtención e inicio de la preservación.

d) Uso directo: cualquier procedimiento en el que las células son obtenidas y usadas sin mediar ningún tipo de procesamiento o almacenamiento.

e) Validación: evidencia documental que prueba, con un elevado nivel de garantía, que un determinado proceso, equipo o parte de un equipo o condición ambiental acaba produciendo, de forma consistente y reproducible, un determinado producto que cumple las especificaciones, cualidades y atributos que se habían predeterminado. Un proceso es validado con vistas a probar su efectividad para un uso determinado.

Artículo 3. *Gratuidad y carácter no lucrativo.*

1. La donación de células y tejidos será, en todo caso, voluntaria y altruista, no pudiéndose percibir contraprestación económica o remuneración alguna ni por el donante ni por cualquier otra persona física ni jurídica.

2. Los procedimientos médicos relacionados con la extracción no serán, en ningún caso, gravosos para el donante vivo, ni para la familia en el caso del donante fallecido, debiendo garantizarse al donante vivo la asistencia precisa para su restablecimiento.

3. Los donantes vivos de células o tejidos podrán recibir una compensación de la institución responsable de la extracción, limitada, estrictamente, a cubrir los gastos e

inconvenientes derivados de su obtención en concepto de dietas, restitución de ingresos económicos perdidos o similares.

4. No se exigirá al receptor contraprestación alguna por las células y/o tejidos utilizados.

5. Las actividades de los establecimientos de tejidos no tendrán carácter lucrativo, y exclusivamente podrán repercutirse los costes efectivos de los servicios prestados por el desarrollo de las actividades autorizadas.

Artículo 4. *Promoción y publicidad.*

1. La promoción y publicidad de la donación u obtención de tejidos y células humanos se realizará siempre de forma general, sin buscar un beneficio para personas concretas, y señalándose su carácter voluntario, altruista y desinteresado.

Las entidades que pretendan desarrollar cualquier actividad de promoción y publicidad en apoyo de la donación de células y tejidos humanos deberán solicitar la autorización previa de las Administraciones sanitarias competentes. A tales efectos, se entenderá por administración sanitaria competente la correspondiente a la comunidad autónoma donde se pretenda desarrollar la actividad, y la Organización Nacional de Trasplantes cuando las actividades pretendidas superen dicho ámbito. En todo caso, el procedimiento para resolver sobre la autorización o denegación del desarrollo de dichas actividades se regirá por lo establecido en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. La promoción y publicidad de los centros y servicios a que se refiere este real decreto-ley se realizarán así mismo con carácter general y estarán sometidas a la inspección y control de las administraciones sanitarias competentes, conforme establece el artículo 30.1 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

3. La existencia y/o persistencia de publicidad y promoción falsa, engañosa o tendenciosa será incompatible con la autorización de actividades de obtención, preservación, procesamiento, distribución o aplicación de células y tejidos en España por parte del centro, institución, unidad o establecimiento de tejidos que haya emitido dicha publicidad o tenga relaciones contractuales con la institución que haya emitido la publicidad.

En particular, se entenderá que existe publicidad engañosa en el caso de los establecimientos, centros, unidades e instituciones cuya publicidad induzca a error sobre la utilidad real de la obtención, procesamiento y preservación de células y tejidos humanos para usos autólogos eventuales, de acuerdo con los conocimientos y experiencia disponibles.

Artículo 5. *Educación y formación.*

1. Las autoridades sanitarias promoverán la información y la educación de la población en materia de donación de células y tejidos para su aplicación en humanos, tanto de los beneficios que suponen para las personas que los necesitan como de las condiciones, requisitos y garantías que este procedimiento supone.

2. Asimismo, promoverán la formación continuada de los profesionales sanitarios en esta materia.

Artículo 6. *Confidencialidad.*

1. Se garantizará a los donantes la confidencialidad de todos los datos relacionados con su salud y facilitados al personal autorizado, así como de los resultados y la trazabilidad de sus donaciones, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Los establecimientos de tejidos deberán adoptar, en el tratamiento de los datos relacionados con los donantes, las medidas de seguridad de nivel alto previstas en el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan

datos de carácter personal, aprobado por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

3. Los datos de carácter personal tendrán carácter confidencial y estarán exclusivamente a disposición de los interesados, conforme a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y, en su caso, de la autoridad judicial para el ejercicio de las funciones que tiene encomendadas. Su utilización se limitará a fines asistenciales o de interés para la salud pública y será recogida y custodiada conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

4. El deber de confidencialidad no impedirá la adopción de medidas preventivas cuando se sospeche la existencia de riesgos para la salud individual o colectiva en los términos previstos en los artículos 25 y 26 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, o, en su caso, conforme a lo que establece la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

5. No podrán facilitarse ni divulgarse informaciones que permitan la identificación de donantes y receptores de células y tejidos humanos, ni podrán facilitarse a los donantes o sus familiares los datos identificadores de los receptores o viceversa.

CAPÍTULO II

Donación y obtención de células y tejidos humanos

Artículo 7. Donación y obtención de células y tejidos en donantes vivos.

1. La obtención de células y tejidos de una persona viva para su ulterior aplicación alogénica en seres humanos podrá realizarse si el donante es mayor de edad, cuenta con plena capacidad de obrar y estado de salud adecuado y ha prestado por escrito su consentimiento informado.

La información que recibirá el donante del médico que haya de realizar la extracción o sea responsable de esta, debe cubrir el objetivo y la naturaleza de la obtención de las células y tejidos; sus consecuencias y riesgos; las pruebas analíticas que se han de realizar; el registro y protección de los datos; y los fines terapéuticos. Asimismo se informará de las medidas de protección aplicables al donante y de los beneficios que con el uso del tejido o grupo celular extraído se espera que haya de conseguir el receptor.

El consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento antes de la obtención de la célula y/o el tejido, excepto en los casos de obtención de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o de médula ósea, en que la revocación sólo podrá producirse antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento en el receptor.

No podrán obtenerse células y tejidos de personas menores de edad o de personas que por deficiencias psíquicas, enfermedad mental, incapacitación legal o cualquier otra causa, no puedan otorgar su consentimiento, salvo cuando se trate de residuos quirúrgicos o de progenitores hematopoyéticos u otros tejidos o grupos celulares reproducibles cuya indicación terapéutica sea o pueda ser vital para el receptor. En estos casos, el consentimiento será otorgado por quien ostente la representación legal.

2. La obtención de células y tejidos de una persona viva para su procesamiento y posterior uso autólogo o para su uso autólogo eventual se realizará según lo dispuesto en los párrafos primero a tercero del apartado anterior.

En el supuesto de uso autólogo eventual, el contenido de la información facilitada con anterioridad a la obtención deberá incluir, además de lo previsto en el apartado anterior, la indicación de que las células y tejidos así obtenidos estarán a disposición para su uso alogénico en otros pacientes en el caso de existir indicación terapéutica; la información actual, veraz y completa sobre el estado de los conocimientos científicos respecto de los

usos terapéuticos o de investigación; las condiciones de procesamiento y almacenamiento en los establecimientos autorizados; y cualquier otra cuestión relacionada con la utilidad terapéutica de la obtención de células y tejidos sin indicación médica establecida en el momento de la obtención e inicio de la preservación.

En el caso de personas menores de edad o de personas que por deficiencias psíquicas, enfermedad mental, incapacitación legal o cualquier otra causa, no puedan otorgar su consentimiento, este será prestado por su representante legal.

3. En todo lo no dispuesto en este artículo, la obtención de células y tejidos de un donante vivo se registrará por lo dispuesto en el capítulo IV de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Artículo 8. *Donación y obtención de tejidos y células en donantes fallecidos.*

1. La obtención de tejidos y células de personas fallecidas podrá realizarse en el caso de que no hubieran dejado constancia expresa de su oposición, según lo dispuesto en el artículo 11 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

En el caso de que se trate de menores o personas incapaces de consentir, la oposición a la donación podrá hacerse constar por quienes hubieran ostentado en vida de aquellos su representación legal.

2. La obtención de material reproductor de personas fallecidas con finalidad reproductiva se registrará por lo dispuesto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

3. Se deberá facilitar a los familiares y allegados información sobre la necesidad, naturaleza y circunstancias de la obtención, especificando qué procedimientos de restauración y conservación del cadáver y prácticas de sanidad mortuoria se llevarán a cabo.

4. La obtención de células y tejidos se realizará tras la correspondiente certificación de la muerte y la práctica de las diligencias policiales y judiciales si las hubiera.

Artículo 9. *Autorización de actividades en los centros y unidades de obtención de células y tejidos.*

1. La obtención de tejidos y células podrá realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias que estén debidamente autorizados por la autoridad sanitaria competente, según lo dispuesto en el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.1 de este real decreto-ley.

Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización deberá contener:

a) El nombre del responsable o los responsables del proceso de evaluación del donante y de extracción.

b) Una memoria detallada con la descripción de los medios de que dispone y su adecuación a lo especificado en las condiciones y requisitos mínimos establecidos en esta norma.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para la obtención de cada tipo de tejido o grupo celular, cuya validez se extenderá por un periodo de tiempo determinado no inferior a dos años ni superior a cuatro, al término del cual se podrá proceder a su renovación, previa constatación de que persisten las condiciones y requisitos que dieron lugar a su concesión. En ningún caso se entenderá prorrogada de forma automática.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las

modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. En aquellos casos en los que sea factible y necesaria la obtención del tejido o grupo celular fuera del ámbito hospitalario o sanitario o en un centro sanitario no autorizado para la obtención de tejidos y/o células, dicha obtención deberá ser efectuada por profesionales integrados en un equipo de obtención de un centro debidamente autorizado para tal actividad y en las condiciones que marque dicho centro. En estos supuestos los equipos de obtención de células y tejidos deberán estar en posesión de la debida autorización para esta práctica específica. En todo caso se recogerán los antecedentes clínicos y las muestras necesarias para garantizar que se realicen los estudios y pruebas pertinentes y especificadas en el artículo siguiente.

Artículo 10. *Selección y evaluación del donante.*

1. La obtención de tejidos se llevará a cabo de forma que se garantice que la evaluación y selección de los donantes se realiza de acuerdo con los requisitos especificados en los anexos II, III, IV y V de este real decreto-ley, y por personal con la formación y experiencia adecuadas. La persona responsable del procedimiento de selección y evaluación elaborará y firmará el correspondiente informe en el que se recoja el cumplimiento de esos requisitos.

2. La aplicación de criterios de selección y evaluación estará basada en la aplicación de un análisis de la valoración de los riesgos en relación con el uso específico de cada tejido o grupo celular.

3. Los resultados de los procedimientos de selección y evaluación del donante quedarán debidamente documentados y, en su caso, se comunicarán en los términos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

4. En el caso de donaciones de múltiples tejidos o de tejidos con finalidad de ser trasplantados de forma no diferida, la unidad responsable del proceso de obtención del centro autorizado se responsabilizará de la custodia y archivo de todos los datos derivados del proceso de selección y evaluación de donantes, así como de la existencia y mantenimiento de la seroteca.

5. En el caso de que las células o tejidos obtenidos vayan a ser enviados a otro establecimiento de tejidos para su procesamiento, este podrá encargarse de completar la evaluación y selección de las células o tejidos, será responsable de determinar su viabilidad final y, además, tendrá acceso a los datos relativos a la evaluación de los donantes y garantizará la custodia de la información sobre la evaluación adicional. De la misma manera, deberá guardar muestras de suero en el caso de haber realizado test adicionales a los procesados en el centro de obtención.

6. En el caso de donaciones para usos específicos diferentes de los trasplantes clínicos, el responsable del procedimiento de obtención se responsabilizará también de las cuestiones relativas a la recogida y archivo de datos y muestras de los donantes.

Artículo 11. *Procedimiento de obtención.*

1. La obtención de las células y de los tejidos deberá realizarse mediante procedimientos operativos estandarizados debidamente documentados y validados que sean adecuados para el tejido o grupo celular a extraer, que en el caso de donantes vivos garanticen su salud y seguridad y respeten su intimidad, y que se ajusten a lo dispuesto en el anexo V.

2. El procedimiento de obtención deberá ser el adecuado para proteger debidamente aquellas propiedades de las células o tejidos que son necesarias para su uso clínico, a la vez que se minimizan los riesgos de contaminación microbiológica.

3. En el caso de que los tejidos y/o células vayan a ser enviados a un establecimiento de tejidos para su procesamiento, el procedimiento de obtención, empaquetado, etiquetado, mantenimiento y transporte hasta dicho centro deberá constar en un documento acordado entre la unidad de obtención y el establecimiento de tejidos.

Artículo 12. *Empaquetado, etiquetado y transporte hasta el establecimiento de tejidos.*

1. El empaquetado, mantenimiento, etiquetado y transporte de los tejidos y células hasta el establecimiento de tejidos deberán realizarse mediante procedimientos operativos estandarizados debidamente documentados y validados, y se ajustarán a lo dispuesto en el anexo V.

2. El empaquetado y transporte de los tejidos y células debe realizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación y se prevenga el deterioro de las propiedades biológicas necesarias para su posible uso clínico.

Artículo 13. *Sistema de recogida y custodia de la información.*

1. Los centros y unidades autorizados para la obtención de células y tejidos deberán disponer de un sistema de recogida y custodia de la información de sus actividades que permita el cumplimiento de las previsiones sobre codificación y trazabilidad de este real decreto-ley.

2. Los centros y unidades autorizados para la obtención de células y/o tejidos deberán facilitar los datos relativos a su actividad que les sean requeridos por las autoridades sanitarias competentes de su comunidad autónoma, que los remitirá a la Organización Nacional de Trasplantes según lo previsto en el capítulo V de este real decreto-ley.

CAPÍTULO III

Procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos

Artículo 14. *Autorización de actividades en los establecimientos de tejidos.*

1. Las actividades relacionadas con el procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos podrán realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias debidamente autorizados por la autoridad sanitaria competente, siguiendo las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios que establece el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.2 de este real decreto-ley.

Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización deberá acompañarse de una memoria en la que se recoja el cumplimiento de los requisitos exigidos en este real decreto-ley.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para el desarrollo de cada uno de los procesos y actividades del apartado anterior por cada tipo de tejido o grupo celular, según los requisitos recogidos en el anexo I.3. La validez de las autorizaciones se extenderá por un periodo de tiempo determinado no inferior a dos años ni superior a cuatro, al término del cual se podrá proceder a su renovación, previa constatación de que persisten las condiciones y requisitos que dieron lugar a su concesión. En ningún caso se entenderá prorrogada de forma automática.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. Las solicitudes de autorización de actividades deberán recoger las actuaciones que el establecimiento de tejidos emprenderá en el supuesto de cese de la actividad para la que se solicita la autorización, incluyendo las coberturas de las responsabilidades adquiridas y el envío a otro establecimiento de tejidos debidamente autorizado de las muestras de células y tejidos almacenados, de los sueros y de la información necesaria para asegurar su trazabilidad.

Artículo 15. *Condiciones generales de funcionamiento de los establecimientos de tejidos.*

1. Las actividades de procesamiento realizadas en los establecimientos de tejidos tendrán por objeto la preparación, preservación y almacenamiento de las células y tejidos para su uso clínico, tanto autólogo como alogénico, bien en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas o en procedimientos de aplicación en humanos en casos de utilidad y eficacia debidamente contrastada, o bien en procedimientos de investigación clínica debidamente documentados.

2. Los establecimientos de tejidos procesarán, preservarán y almacenarán las células y tejidos de forma que se garantice su máximo aprovechamiento. Asimismo y según el principio de distribución equitativa, garantizarán el acceso a las células y tejidos en los casos de disponibilidad insuficiente y por razones médicas de idoneidad de los receptores.

3. Según lo previsto en el artículo 3.5, las autoridades competentes de las comunidades autónomas establecerán el régimen de compensación y cargo de los costes que podrá aplicarse a los tejidos y grupos celulares distribuidos para poder cubrir los gastos derivados de su actividad. Estos cargos sólo se podrán aplicar al centro o unidad de aplicación una vez finalizada la actividad de procesamiento o preservación y distribuido el tejido o grupo celular.

4. Los establecimientos de tejidos que preserven células y tejidos para usos autólogos eventuales vienen obligados además a suscribir un seguro que cubra los costes de procesamiento, preservación y almacenamiento para el supuesto de que se produzca la cesión o el envío de esas células y tejidos a otro establecimiento, centro o unidad sanitaria para usos alogénicos en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas en receptores adecuados. El seguro cubrirá también la cesión en los casos de cese de la actividad del establecimiento.

Artículo 16. *Gestión de calidad.*

1. Los establecimientos de tejidos deberán desarrollar y mantener actualizado un sistema de calidad y de gestión de calidad integrado en las directrices y estrategias del establecimiento de tejidos y que incluya como mínimo la siguiente documentación:

- a) Manuales de procedimientos operativos de las actividades autorizadas y de los procesos críticos.
- b) Manuales de formación y referencia.
- c) Formularios de transmisión de la información.
- d) Datos relativos al origen y el destino de los grupos celulares o tejidos.
- e) Información sobre la trazabilidad de las células o tejidos.
- f) Sistema de detección y comunicación de efectos y reacciones adversos.

2. La documentación referida deberá estar disponible para las inspecciones de la autoridad sanitaria competente.

Artículo 17. *Responsable técnico y personal adscrito.*

1. Cada establecimiento de tejidos designará a un responsable técnico que deberá reunir las siguientes condiciones:

- a) Poseer un título universitario superior en el ámbito de la Medicina o las ciencias biomédicas, expedido tras cursar estudios universitarios completos reconocidos y homologados en España como equivalente a título universitario superior.
- b) Tener una experiencia práctica demostrada no inferior a tres años en el ámbito de actuación de que se trate.

2. Entre las funciones y responsabilidades del responsable técnico se incluyen las siguientes:

a) Velar por que en el ámbito del establecimiento de tejidos del que es responsable, los tejidos y células destinados a ser aplicados en humanos se procesen, almacenen y distribuyan de conformidad con lo establecido en este real decreto-ley y en la normativa que resulte de aplicación.

b) Facilitar información a las autoridades competentes sobre las condiciones, requisitos y régimen de funcionamiento exigidos a los establecimientos de tejidos por este real decreto-ley.

c) Aplicar en el establecimiento de tejidos todas las condiciones y requisitos e implantar el régimen de funcionamiento regulados en este real decreto-ley.

3. Los establecimientos de tejidos notificarán a la autoridad competente el nombre y las cualificaciones del responsable técnico. Cuando sea sustituido de forma permanente o transitoria, esta sustitución será comunicada inmediatamente a la autoridad competente. En dicha comunicación deberá incluirse el nombre y cualificación del sustituto y la fecha exacta del periodo de sustitución o de su inicio cuando esta sea indefinida.

4. El personal del establecimiento de tejidos implicado en las actividades relacionadas con el procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células y tejidos deberá tener la cualificación necesaria para efectuar las tareas que le son encomendadas y recibir la formación pertinente.

Artículo 18. *Recepción de células y tejidos.*

1. El establecimiento de tejidos deberá disponer de un procedimiento documentado de recepción que permita verificar que los tejidos y células extraídos en los centros o unidades de obtención cumplen con las exigencias de este real decreto-ley.

2. Los envíos de tejidos y células que no cumplan estas exigencias deben ser rechazados por el establecimiento de tejidos.

3. La recepción de los tejidos y células debe ajustarse a lo dispuesto en los anexos V.2 y VI.

4. El proceso de recepción debe asegurar que no existe riesgo de contaminación con los tejidos y células ya depositados y que estén en fase de procesamiento, preservación o almacenamiento.

Artículo 19. *Procesamiento de células y tejidos.*

1. El establecimiento de tejidos incluirá en sus manuales de procedimiento toda actividad de procesamiento de las células y tejidos, y velará porque se lleven a cabo en condiciones controladas. Se verificará que el equipo utilizado, el entorno de trabajo y la concepción, validación y condiciones de control de los procesos se ajusten a los requisitos que se especifican en el anexo I.3.

2. Cualquier modificación de los procesos utilizados en la preparación de los tejidos o células deberá cumplir los mencionados requisitos.

Artículo 20. *Almacenamiento de células y tejidos.*

1. Cualquier actuación relacionada con el almacenamiento de células y tejidos deberá estar documentada en los manuales de procedimientos. Las condiciones de almacenamiento se ajustarán a lo establecido en el anexo I.3 de forma que se garantice el mantenimiento de la viabilidad, calidad y seguridad de las células y tejidos.

2. Según lo dispuesto en el artículo 14.3, en caso de cese de actividad del establecimiento de tejidos, las células y tejidos preservados o almacenados deberán ser transferidos a otro establecimiento de tejidos debidamente autorizado.

Los establecimientos de tejidos deben garantizar la transferencia en caso de cese de la actividad mediante acuerdos previamente establecidos con otros establecimientos y

conocidos por las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas.

3. Todas las informaciones sobre las actividades de almacenamiento serán debidamente recogidas y custodiadas con el fin de que pueda conocerse en todo momento la situación de disponibilidad de las células y tejidos almacenados.

Artículo 21. *Etiquetado, documentación y acondicionamiento.*

Los procedimientos de etiquetado, documentación y acondicionamiento se ajustarán a lo establecido en el anexo I.3.

Artículo 22. *Distribución de células y tejidos.*

1. Las condiciones de distribución y transporte de los tejidos y células se ajustarán a lo dispuesto en el anexo I.3.

2. El transporte desde el establecimiento de tejidos hasta el centro de implante o hasta otro establecimiento de tejidos se realizará por los medios más adecuados de transporte terrestre o aéreo y a través de sistemas capaces de mantener la viabilidad y funcionalidad de las células y/o tejidos. Estos sistemas deberán especificarse en procedimientos documentados según el tipo de célula o tejido a trasladar.

Artículo 23. *Importación y exportación de células y tejidos.*

1. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad autorizará, previo informe de la Organización Nacional de Trasplantes, la importación y exportación de los tejidos y células a los que se refiere este real decreto-ley. La importación, exportación y tránsito de estas células y tejidos sólo se efectuará a través de los recintos aduaneros especificados en el anexo I del Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.

2. Sólo se autorizará la importación de tejidos y células si concurren las siguientes circunstancias:

- a) Que exista un probado beneficio en la utilización de los tejidos y células que se pretenden aplicar.
- b) Que la finalidad de los tejidos y/o células sea la de su aplicación en humanos.
- c) Que, en el caso de tratarse de células y tejidos que habitualmente se procesan en alguno de los establecimientos de tejidos nacionales, no exista, en ese momento, disponibilidad de dichas células y/o tejidos.

3. Sólo se autorizará la exportación de tejidos y células si concurren las siguientes circunstancias:

- a) Que exista disponibilidad suficiente de dichas células y/o tejidos en los establecimientos de tejidos nacionales.
- b) Que exista una razón médica que justifique la exportación.

4. Las solicitudes de importación y exportación de células y tejidos se presentarán en la Organización Nacional de Trasplantes por el establecimiento de tejidos, el centro o la unidad implicada, con el conocimiento previo de la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma que corresponda. La Organización Nacional de Trasplantes dará traslado de las solicitudes a la Subdirección General de Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad junto con su informe para su tramitación.

5. En las solicitudes de importación y exportación de células y tejidos se especificará la institución de origen y destino, respectivamente, que deben cumplir normas de calidad y de seguridad equivalentes a las reguladas en este real decreto-ley.

6. Con el fin de asegurar el cumplimiento de lo previsto en el apartado anterior, el establecimiento de tejidos expedirá un certificado que acompañará a la solicitud de

importación y exportación. En el caso de las importaciones de tejidos y células el certificado deberá contener la siguiente información:

- a) Un informe técnico documentado en el que conste que el tejido las células o la forma en que se han procesado, son imprescindibles para el procedimiento terapéutico que se va a aplicar y que, o bien los tejidos y/o células, o bien el método de procesamiento, no están disponibles ni pueden ser proporcionados por los establecimientos nacionales.
- b) La documentación relativa a la institución de origen donde consten las garantías éticas y sanitarias que se observan.
- c) Una memoria del establecimiento de tejidos de origen donde figuren las evaluaciones y estudios realizados (clínicos, biológicos, microbiológicos y/o inmunológicos), en consonancia con lo establecido en este real decreto-ley respecto de la selección y evaluación del donante.

En el caso de las exportaciones de tejidos y células el certificado deberá contener la siguiente información:

- a) Un informe donde conste la suficiente disponibilidad nacional de los tejidos y/o células que se pretenden exportar.
- b) La documentación que acredite la no disponibilidad del método de procesamiento a utilizar cuando este sea el motivo de la salida de los tejidos y/o las células.
- c) Una memoria técnica donde figuren las razones médicas que justifiquen la salida de los tejidos y/o células cuando éste sea el motivo.
- d) La documentación que acredite que se garantiza la protección de los datos.

7. La importación de células o tejidos podrá ser denegada o revocada cuando no procedan de donaciones altruistas realizadas en países terceros que reúnan las debidas garantías.

Artículo 24. *Relaciones entre los establecimientos de tejidos y terceros.*

1. Los establecimientos de tejidos deberán celebrar contratos por escrito con terceros siempre que estos desarrollen una actividad que influya o pueda influir en la calidad y en la seguridad de los tejidos y/o células procesadas, y en particular cuando:

- a) El establecimiento de tejidos confíe a un tercero la responsabilidad de una fase del procesamiento de células y/o tejidos.
- b) Un tercero suministre materiales o productos o bien preste servicios que puedan afectar a la calidad y seguridad de las células y/o tejidos.
- c) Un establecimiento de tejidos preste un servicio a otro establecimiento para el cual no está autorizado.
- d) Un establecimiento de tejidos almacene y distribuya tejidos y/o células procesadas o tratadas por un tercero.

2. El establecimiento de tejidos evaluará la capacidad de los terceros y seleccionará a quienes garanticen el cumplimiento las normas establecidas en este real decreto-ley.

3. Los contratos deberán especificar claramente las responsabilidades de los terceros en relación con los procesos que van a llevar a cabo así como una descripción detallada de dichos procesos.

4. Existirán procedimientos operativos documentados donde se especifiquen la forma de contratar, las relaciones entre las partes contratantes y los protocolos que cada uno debe seguir en relación con la actividad contratada.

5. Los establecimientos de tejidos deberán contar con un registro de los contratos celebrados con terceros cuya información estará disponible para la autoridad competente y la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma correspondiente.

6. En caso de resolución del contrato, la entidad contratada deberá remitir al establecimiento de tejidos los datos y muestras que pueden afectar a la trazabilidad o a la

calidad y seguridad de células y tejidos. Los términos de esta remisión de muestras e información deberán detallarse en el procedimiento de contratación y deberán figurar en el contrato de servicio.

7. Los establecimientos de tejidos enviarán copias de los contratos suscritos con terceros a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente para la autorización de estas actividades de su comunidad autónoma.

8. Cuando la contratación del tercero implique el acceso por parte de éste a datos de carácter personal, el contrato deberá cumplir lo establecido en el artículo 12 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Artículo 25. *Sistema de recogida y custodia de la información.*

1. Los establecimientos de tejidos dispondrán de un sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades que asegure la trazabilidad de todas las células y tejidos procesados. En el caso de que el sistema tenga formato electrónico, debe asegurarse la existencia de copias de seguridad.

2. Existirá un procedimiento documentado para la recogida y custodia de la información. El establecimiento designará a una persona como responsable del sistema de recogida y custodia de la información de las actividades y comunicará esta designación a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma en la que esté ubicado.

3. Los establecimientos de tejidos remitirán información trimestral de sus actividades a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente y en todo momento tendrán a disposición de ésta su sistema de recogida y custodia de la información.

CAPÍTULO IV

Aplicación de células y tejidos

Artículo 26. *Autorización de la aplicación de células y tejidos en centros o unidades de aplicación.*

1. La aplicación de células y tejidos humanos podrá realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias debidamente autorizados por la autoridad sanitaria competente siguiendo las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios que establece el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.4 de este real decreto-ley.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para cada actividad de aplicación o implante de células y tejidos y para cada tipo de células y tejidos. La autoridad sanitaria competente de cada comunidad autónoma determinará el periodo de vigencia de las autorizaciones, que no deberá ser inferior a dos años ni superior a cuatro, así como los requisitos para su posible renovación.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización de la aplicación se acompañará de una memoria con la descripción detallada de los medios de que dispone el centro para realizar la actividad solicitada y su adecuación a lo dispuesto en este real decreto-ley. Así mismo, se harán constar el tipo de tejido o grupo de células para la que se solicita la autorización y el nombre y formación de la persona responsable del equipo de implantación.

4. La autoridad sanitaria competente de las comunidades autónomas notificará en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes las autorizaciones que se concedan, denieguen y revoquen.

5. Para la aplicación de células y tejidos humanos se requerirá el consentimiento del receptor o de sus representantes legales según lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Artículo 27. Acceso a las células y tejidos y condiciones generales de aplicación.

1. Las células y tejidos almacenados en los establecimientos de tejidos estarán a disposición de los centros o unidades de aplicación de tejidos y células para usos alogénicos en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas en receptores adecuados.

En el caso de que el establecimiento de tejidos que ha procesado y almacenado las células y tejidos no disponga de la necesaria infraestructura para una completa tipificación de las células y tejidos que permita establecer compatibilidades e idoneidades cuando sea preciso, deberá enviar una muestra a otro establecimiento debidamente autorizado que sí esté dotado de la infraestructura adecuada y que se constituirá en establecimiento de referencia. En la distribución de células y tejidos se tendrá en cuenta lo previsto en este real decreto-ley.

2. La aplicación autóloga quedará encuadrada en el caso de procedimientos terapéuticos de eficacia demostrada en indicaciones médicas establecidas.

En el caso de que se realicen actividades de procesamiento para usos autólogos eventuales de los que no hay indicación médica establecida actual, las células y tejidos así procesados estarán disponibles para su aplicación alogénica según lo dispuesto en el apartado primero.

3. En el caso de tratarse de un tejido o grupo celular de limitada disponibilidad, se centralizarán los datos de los pacientes a la espera de recibir el implante en la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma y en la Organización Nacional de Trasplantes.

4. La solicitud del tejido o grupo celular la efectuará el responsable del centro o la unidad de aplicación al responsable del establecimiento de tejidos. Deberá adjuntarse a la solicitud una copia validada de la autorización como centro o unidad de aplicación de dicho tejido o grupo celular. El establecimiento de tejidos no distribuirá el tejido o grupo celular si no se aporta la copia mencionada.

5. En ausencia de establecimientos de procesamiento de tejidos en la propia comunidad autónoma, o en caso de carecer los establecimientos autorizados del tejido solicitado, la petición se dirigirá a la unidad de coordinación de trasplantes de esa comunidad autónoma quien la remitirá a la Organización Nacional de Trasplantes para su búsqueda a nivel nacional o internacional.

Artículo 28. Sistema de recogida y custodia de la información.

1. Los centros y unidades autorizados para la aplicación en humanos de células o tejidos humanos deberán disponer de un sistema de recogida y custodia de información sobre las actividades realizadas en este ámbito, de acceso restringido y confidencial, donde constarán los usos y aplicaciones clínicos realizados con los datos necesarios para la identificación de los receptores, de los tejidos y/o células implantados así como su procedencia, de forma que se permita el adecuado seguimiento en caso necesario, conforme a lo especificado en el capítulo V.

2. Los centros y unidades autorizados para la aplicación de células o tejidos humanos remitirán información trimestral de sus actividades a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente y en todo momento tendrán a disposición de ésta su sistema de recogida y custodia de la información.

3. Los centros de aplicación de células y tejidos deberán informar al establecimiento de tejidos o, en su caso, al centro de obtención que les ha suministrado las células y tejidos, sobre el destino final de la aplicación en humanos de dichas células o tejidos, y en el caso de que finalmente no se produzca la aplicación, la causa que no la hizo posible.

Artículo 29. *Investigación clínica.*

1. La investigación clínica con células y/o tejidos sólo podrá llevarse a cabo en los centros y unidades de obtención y aplicación y en los establecimientos de tejidos debidamente autorizados para el desarrollo de la actividad investigadora.

2. Los proyectos de investigación clínica serán autorizados por la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. Para la concesión de la autorización será preceptivo el informe de los expertos designados a estos efectos por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. Las solicitudes de autorización para proyectos de investigación clínica con células y/o tejidos deberán incluir, al menos, la siguiente información y documentación:

- a) Justificación y descripción detallada del proyecto de investigación clínica.
- b) La información sobre procedimientos de investigación clínica o básica relacionados e información sobre los tejidos/grupos celulares que se van a utilizar y del proceso de procesamiento y/o transformación y utilización de los mismos.
- c) Designación del centro coordinador y profesional responsable del proyecto que actúa como investigador principal y descripción del equipo o equipos de investigación.
- d) Identificación de los centros y unidades participantes, tanto en la fase de extracción como en la de implante.
- e) Identificación de los establecimientos de tejidos cuando sean diferentes de los centros de extracción o implante.
- f) Las autorizaciones de los responsables de los centros implicados.
- g) El informe del comité de ética del centro coordinador del proyecto. En caso de no ser un centro de implante se requerirá el informe de los comités de ética de los centros de implante implicados.
- h) El documento de consentimiento informado.
- i) La póliza de contratación de los seguros para los pacientes cuando proceda.
- j) El Informe de los costes del proyecto y del organismo promotor.
- k) El protocolo del sistema de garantía de calidad del proyecto.

4. La autoridad competente de cada comunidad autónoma deberá notificar cada seis meses a la Organización Nacional de Trasplantes aquellos proyectos de investigación clínica que se encuentran autorizados y en ejecución en el ámbito de su comunidad autónoma.

5. Lo previsto en este artículo no será aplicable a los supuestos de investigación clínica en terapia celular, que se regularán según lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En estos casos y con carácter preceptivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará informe a la Organización Nacional de Trasplantes.

CAPÍTULO V

Sistemas de información, seguimiento y biovigilancia

Artículo 30. *Registro de centros y unidades de obtención y aplicación de tejidos humanos y de establecimientos de tejidos.*

1. La Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias de registro de las autoridades autonómicas, desarrollará y mantendrá un registro de establecimientos de tejidos y de unidades o centros de obtención y aplicación de células y

tejidos humanos autorizados, donde se especificarán para cada uno de ellos las actividades concretas para las cuales están autorizados. Este registro estará accesible al público.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas deberán comunicar en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes la información relativa a los establecimientos de tejidos y centros o unidades de obtención y aplicación de tejidos y células que se autoricen en el ámbito de su competencia, con el fin de incluirla en este registro. Dicha información deberá incluir, al menos, el nombre y ubicación del establecimiento, unidad o centro autorizado, las actividades para las que están autorizados y los periodos de vigencia de dichas autorizaciones.

3. La Organización Nacional de Trasplantes designará un responsable técnico del mantenimiento y custodia del registro.

Artículo 31. *Registro de donantes de progenitores hematopoyéticos.*

1. La Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias de registro de las autoridades autonómicas, será el órgano competente para desarrollar y mantener el registro de donantes de progenitores hematopoyéticos comprensivo de la información agregada del conjunto del Sistema Nacional de Salud.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas deberán comunicar en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes información relativa a los donantes de progenitores hematopoyéticos incluidos en sus respectivos registros.

3. La persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad podrá encomendar la gestión de esta información a entidades públicas o privadas que desarrollen su actividad en el ámbito de la promoción y publicidad en apoyo de la donación de células y tejidos humanos.

Artículo 32. *Sistema de información general.*

1. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas determinarán la información requerida según lo previsto en los artículos 13, 25 y 28 de este real decreto-ley, que al menos incluirá los contenidos mínimos aprobados por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes o, en su caso, las autoridades competentes de las comunidades autónomas, enviarán a la Organización Nacional de Trasplantes con, al menos, periodicidad semestral, la información recogida en aplicación de los artículos 13, 25 y 28 de este real decreto-ley.

La Organización Nacional de Trasplantes desarrollará y mantendrá un sistema de recogida, custodia y análisis de dicha información, al que tendrán acceso las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas en los términos que se acuerden en la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. La Organización Nacional de Trasplantes elaborará un informe anual donde figuren las informaciones relativas a los establecimientos de tejidos, unidades o centros de obtención y aplicación de células y tejidos humanos, así como las actividades desarrolladas. Este informe, que en ningún caso contendrá datos personales referidos a los donantes y los receptores, será accesible al público y se remitirá a todos los centros y unidades implicados e incluirá datos de interés general a los que se dará la debida difusión.

4. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la Organización Nacional de Trasplantes, colaborará con la Comisión Europea y los demás Estados miembros de la Unión Europea en el desarrollo de una red de intercambio de información entre los registros nacionales de establecimientos de tejidos y de centros o unidades de obtención y aplicación de células y tejidos humanos autorizados.

5. El acceso a cualquiera de los datos contenidos en los sistemas de información regulados en este real decreto-ley quedará restringido a aquellas personas autorizadas tanto por los responsables técnicos de los establecimientos de tejidos y los responsables de las unidades de extracción o de implante de tejidos, como por las unidades de coordinación de trasplantes o las autoridades competentes de la comunidades autónomas y, en el ámbito de su competencia, por la Organización Nacional de Trasplantes.

6. Todos los sistemas de recogida y archivo de información deben cumplir con los principios establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Artículo 33. *Trazabilidad.*

1. La Organización Nacional de Trasplantes y las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas establecerán, en los términos que se acuerden en la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, un sistema de rastreo de origen a destino de todas aquellas células y tejidos humanos obtenidos con el fin de ser aplicados en humanos. Dicho sistema recogerá la información referida en el anexo VI.

2. En el caso de células embrionarias de eventual aplicación en humanos, la Organización Nacional de Trasplantes y los responsables del Banco Nacional de Líneas Celulares y de la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, establecerán un sistema que garantice el seguimiento previsto en el apartado anterior.

3. La información, cuando proceda, se codificará con acuerdo a los estándares básicos regulados en los anexos VI y VII lo que permitirá su seguimiento uniforme. Los establecimientos de tejidos y las unidades y centros de obtención y aplicación de células y tejidos deberán recoger la información en tiempo real.

4. Los establecimientos de tejidos recogerán la información del destino de las células y tejidos distribuidos para aplicación en humanos. Dicha información deberá ser facilitada por los centros, organismos o unidades de aplicación de tejidos y células para cada caso en particular, con el fin de asegurar la trazabilidad de las células y tejidos.

5. El rastreo de origen a destino se aplicará no sólo a los productos celulares y tejidos, sino también a los productos y materiales que entren en contacto con dichas células y tejidos y puedan tener efecto sobre su calidad y seguridad.

6. La información se guardará y custodiará de forma segura durante al menos 30 años a partir de su codificación.

Artículo 34. *Sistema de codificación.*

1. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Organización Nacional de Trasplantes, establecerá un sistema único y obligatorio de codificación, compatible con los sistemas de otros Estados miembros de la Unión Europea, que permitirá identificar de forma única e inequívoca los tejidos y células obtenidos, procesados y distribuidos para su aplicación en humanos.

2. El diseño del sistema de codificación se ajustará a los requisitos mínimos exigidos en el anexo VII.

3. Se desarrollará un sistema técnico que soporte el sistema de codificación y que será accesible para todos los centros y establecimientos autorizados para la obtención, procesamiento y aplicación de células y tejidos, así como para las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y la Organización Nacional de Trasplantes.

Artículo 35. *Sistema de biovigilancia.*

1. Desde la entrada en vigor de este real decreto-ley funcionará un sistema de biovigilancia que permitirá notificar, registrar y transmitir información sobre los efectos y

reacciones adversas graves que puedan haber influido o pudieran influir en la calidad y seguridad de las células y tejidos y que puedan atribuirse a los procesos de obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de las células y tejidos, así como toda reacción adversa grave observada durante o a raíz de la aplicación clínica de las células y/o tejidos, y que pudiera estar relacionada con su calidad y seguridad.

2. En tanto no se regule de forma distinta, la red de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y de la Administración General del Estado funcionará como red de biovigilancia.

3. Todos los centros o unidades que obtengan y apliquen células o tejidos así como los establecimientos de tejidos deberán comunicar la existencia de cualquier evento o reacción adversa en la forma y en los términos establecidos en el anexo VIII, a través de la mencionada red de coordinación de trasplantes.

4. Los establecimientos de tejidos que procesen o preserven tejidos que puedan verse afectados por alguna reacción o efecto adverso grave deberán emitir un informe detallado de las posibles causas y de las consecuencias, así como de las medidas adoptadas y de las que se vayan a adoptar.

5. La Organización Nacional de Trasplantes es responsable de la comunicación de la existencia de efectos adversos graves que pudieran afectar a otros Estados miembros a través del sistema de notificación que establezca la Comisión Europea. Asimismo, notificará a las unidades autonómicas de coordinación de trasplantes donde se ubiquen los establecimientos de tejidos afectados o que pudieran estar afectados por un efecto adverso grave ocurrido en otro país, toda la información relativa a dicho evento.

6. Los establecimientos de tejidos son responsables de garantizar que existe un procedimiento rápido, preciso y verificable que permita retirar de la distribución todo producto que pueda estar relacionado con un efecto adverso grave.

CAPÍTULO VI

Inspección, evaluación y acreditación e infracciones y sanciones

Artículo 36. *Inspección y evaluación.*

1. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas efectuarán inspecciones periódicas para garantizar que los establecimientos de tejidos autorizados en el ámbito de sus competencias cumplen los requisitos de este real decreto-ley y aplican las medidas de control de calidad exigidas en él.

2. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a través de su Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa, aprobará un plan de inspecciones a iniciativa de la Organización Nacional de Trasplantes y las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas, en el que se contemplarán las inspecciones periódicas previstas en el apartado anterior.

3. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa elevará para informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud los criterios generales que aseguren que las condiciones de realización de las inspecciones, las medidas de control y la formación y la cualificación de los profesionales encargados de ellas, se realizan con un nivel mínimo y homogéneo de competencia y resultados.

4. El intervalo entre dos inspecciones regulares será de dos años.

5. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas organizarán las inspecciones extraordinarias y la aplicación de las medidas de control que consideren necesarias ante un efecto o reacción adversa grave. Asimismo, organizarán inspecciones extraordinarias y aplicarán medidas de control en caso necesario, a petición justificada de la autoridad competente de otro Estado miembro de la Unión Europea, o de la Comisión.

6. La inspección no sólo afectará a los establecimientos de tejidos sino también a todos aquellos terceros con los que existan relaciones contractuales, e implicará el examen, evaluación y verificación de cualquier infraestructura, equipamiento, información, documento o registro relacionado con lo regulado en este real decreto-ley.

7. Las peticiones de inspección extraordinaria de otro Estado miembro o de la Comisión deberán canalizarse a través de la Organización Nacional de Trasplantes, quien será así mismo responsable de trasladar al Estado peticionario o a la Comisión el informe con el resultado de la inspección y las medidas de control aplicadas.

Artículo 37. *Evaluación y acreditación de excelencia de centros y servicios.*

1. La autoridad competente de cada comunidad autónoma llevará a cabo los programas de evaluación y acreditación de los centros y servicios de obtención, procesamiento, distribución e implante de células y tejidos de acuerdo con los criterios a las que se hace referencia en el apartado siguiente.

2. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa elevará para informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud los criterios generales sobre las condiciones de evaluación y acreditación de centros y servicios.

3. La autoridad competente de cada comunidad autónoma informará periódicamente a la Organización Nacional de Trasplantes, con frecuencia al menos anual, sobre la actividad de evaluación y acreditación de los centros y servicios y sus resultados.

4. Según lo previsto en el artículo 70.2.d) de la Ley 14/1986, de 25 de abril, la Organización Nacional de Trasplantes, previo acuerdo de la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, podrá actuar como entidad técnica para la evaluación y acreditación de los centros y servicios autorizados al amparo de lo establecido en este real decreto-ley.

Artículo 38. *Infracciones y sanciones.*

Sin perjuicio de otra normativa que pudiera resultar de aplicación, las infracciones cometidas contra lo dispuesto en este real decreto-ley y sus disposiciones de desarrollo tendrán la consideración de infracción en materia de sanidad, según lo previsto en el capítulo VI del Título I de la Ley 14/1986, de 25 de abril, y en las demás disposiciones que resulten de aplicación.

En las infracciones en materia de utilización de ficheros que contengan datos personales se estará a lo dispuesto en el Título VII de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Disposición transitoria única. *Retroactividad de la norma.*

Este real decreto-ley será de aplicación a las situaciones jurídicas nacidas y a los procedimientos iniciados con anterioridad a su entrada en vigor, salvo en lo que se refiere a las disposiciones sancionadoras no favorables o restrictivas de derechos individuales.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en el presente real decreto-ley.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto-ley tiene carácter básico y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^ª de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia sobre bases y coordinación general de la sanidad. Se exceptúan de lo anterior el artículo 23, que se dicta al amparo de la competencia exclusiva del Estado en materia de sanidad exterior y el artículo 29, que se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.15.^ª, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

Disposición final segunda. *Incorporación de derecho de la Unión Europea.*

Mediante este real decreto-ley se incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos; la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos; y la Directiva 2006/86/CE de la Comisión, de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

Disposición final tercera. *Facultad de desarrollo y modificación.*

Se habilita al Gobierno para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo y aplicación de este real decreto-ley. Asimismo, se habilita a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para modificar los anexos de este real decreto-ley con el fin de adecuarlos al avance de los conocimientos científicos y técnicos o para adaptarlos a la normativa comunitaria.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto-ley entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 4 de julio de 2014.

FELIPE R.

El Presidente del Gobierno,
MARIANO RAJOY BREY

ANEXO I

Requisitos y condiciones mínimas para las autorizaciones de establecimientos de tejidos y centros o unidades de obtención y aplicación de células y tejidos

1. Los requisitos y condiciones mínimas para la autorización de centros sanitarios para obtener células y tejidos humanos para su uso en humanos son:

a) Disponer de una unidad médico quirúrgica especializada en la práctica de la extracción del tejido o grupo celular que se pretenda obtener. Se designará la persona responsable del procedimiento de extracción en cada caso.

b) En el caso de que el uso o destino de las células o tejidos sea un trasplante inmediato o no diferido, deberá existir una relación establecida con el equipo de coordinación de trasplantes.

c) Cuando el destino de las células o tejidos extraídos sea su derivación a un establecimiento de tejidos para su procesamiento, deberá existir un acuerdo de colaboración que incluirá un protocolo consensuado con dicho establecimiento, en el que figuren las condiciones de obtención, preparación y transporte de los tejidos o células hasta su llegada al establecimiento de procesamiento.

d) Cuando el destino de las células o tejidos sea su transformación deberá haber un convenio de colaboración con la entidad responsable de dicha transformación conocido y autorizado por la autoridad competente de la correspondiente comunidad autónoma.

e) Disponer de la infraestructura y personal adecuados para la correcta evaluación del donante y garantizar la realización de los estudios pertinentes para descartar la presencia de enfermedades transmisibles, según lo estipulado en los anexos II, III y IV. Se designará la persona responsable de los procedimientos de evaluación del donante.

f) Disponer de procedimiento operativo estandarizado para la correcta verificación de:

- 1.º La identidad del donante.
- 2.º Los requerimientos de la autorización.
- 3.º Los criterios de selección y evaluación.
- 4.º La realización de los tests de laboratorio requeridos para la evaluación y selección.

g) Disponer de las instalaciones y medios necesarios para garantizar las condiciones de extracción, preparación y transporte de las células o tejidos, según el protocolo referido en el apartado c).

h) Disponer de las instalaciones y medios adecuados para garantizar la restauración y conservación del cadáver, así como de prácticas mortuorias, en el caso de que la extracción se lleve a cabo de una persona fallecida.

i) Tener establecidas documentalmente las relaciones y condiciones de extracción con los establecimientos de procesamiento y/o implante de tejidos y células con los que se relaciona, que deben ser comunicadas a la autoridad competente.

j) Disponer de un sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades, de acceso restringido y confidencial donde constarán las extracciones realizadas y los datos necesarios de los donantes, de las células o tejidos, así como el destino final o intermedio de los mismos. Se conservarán los datos relativos a las pruebas realizadas y características de los donantes, especificándose la fecha de realización y el resultado de las mismas, de forma que se permita el adecuado seguimiento de la información, en caso necesario, conforme a lo previsto en los artículos 13 y 31.

k) Mantener un archivo de sueros de los donantes alogénicos o potencialmente alogénicos (muestras recogidas para un hipotético uso autólogo sin indicación terapéutica actual) durante, al menos, 10 años a partir de la última aplicación clínica o de la fecha de caducidad de las células/tejidos, con el fin de realizar controles biológicos en caso necesario. En el caso de las células reproductoras, el archivo de sueros se mantendrá durante dos años a partir de la última transferencia.

l) Disponer de un procedimiento operativo estandarizado para el envasado, etiquetado y transporte de las células y/o tejidos hasta el punto de destino (establecimientos de tejidos y equipos de trasplante en el caso de distribución directa).

2. Los requisitos técnicos exigidos para optar a la autorización como establecimiento de tejidos son:

a) En cuanto a la organización y dirección:

1.º Además del Director del establecimiento se debe designar un responsable técnico conforme a lo establecido en el artículo 17.

2.º Disponer de una estructura organizativa y régimen de funcionamiento adecuados en los que se definan claramente las relaciones de dependencia y las responsabilidades de cada puesto de trabajo, y que se adecúa a las actividades para los que se solicita la autorización.

3.º Deben existir procedimientos operativos estandarizados de todas las actividades para las que se opta a la autorización.

4.º El establecimiento de tejidos debe dotarse de un equipo médico o tener acceso disponible a un apoyo médico que pueda revisar, supervisar, analizar y, si es necesario, promover determinados cambios en las actividades médicas del establecimiento, como son: selección del donante, evaluación de riesgo de los tejidos/células, disponibilidad de tejidos o células en casos excepcionales, revisión y evaluación del seguimiento de los tejidos/células distribuidos para su aplicación o relaciones con los centros o unidades de aplicación entre otras.

5.º Deben disponer de un sistema de gestión de calidad aplicadas a todas las actividades a cuya autorización opta el Establecimiento de tejidos en las condiciones que marca el artículo 16.

6.º Deben existir procedimientos de minimización de los riesgos inherentes al manejo de material biológico a la vez que se mantiene un adecuado nivel de calidad y seguridad de las células y tejidos. Deben cubrirse en este punto todas las actividades técnicas del procesamiento de células y tejidos del establecimiento, las condiciones ambientales y las condiciones higiénico sanitarias del personal del establecimiento.

7.º Debe existir un procedimiento documentado que asegure la identificación de todos los tejidos y células en cualquier fase de la actividad para la cual se solicita la autorización. Este procedimiento de identificación debe compatibilizarse con el sistema de codificación estatal que se establece en el capítulo VI.

b) En cuanto a personal:

1.º Disponer de personal suficiente y suficientemente preparado para llevar a cabo las actividades para las que solicita la autorización.

2.º Disponer de una descripción detallada del perfil de los puestos de trabajo, tareas, responsabilidades y relaciones con otros puestos de trabajo.

3.º Disponer de un programa de formación continuada para el personal del establecimiento de tejidos que asegure que cada trabajador:

i) Tiene suficiente competencia para el desarrollo de las tareas que le son encomendadas.

ii) Tiene el conocimiento y la experiencia adecuados para entender los procesos científicos técnicos que están en relación con las tareas que le son asignadas.

iii) Conoce la estructura organizativa, el régimen de funcionamiento y el sistema de calidad del establecimiento.

iv) Conoce las normas higiénico-sanitarias del establecimiento en relación con las actividades que allí se llevan a cabo.

v) Está adecuadamente informado de los aspectos éticos y legales y de las normas de correcta práctica en relación con las actividades del establecimiento.

c) En cuanto a equipo y material:

1.º Todo el equipo y el material utilizado debe estar diseñado y mantenido específicamente para el propósito que se persigue, minimizándose cualquier riesgo para los receptores o para el personal que trabaja en el establecimiento.

2.º Los equipos críticos deben ser identificados como tales. Se deben inspeccionar de forma periódica y/o regular y se deben adoptar las medidas preventivas adecuadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuando el equipamiento pueda afectar a procesos críticos o a parámetros que marcan las condiciones de almacenamiento o preservación (temperatura, presión, contaje de partículas, niveles de contaminación, etc.) se debe identificar como tal. En estos casos se establecerán los sistemas de monitorización, control y alerta, alarmas y medidas de corrección que sean más adecuadas y requeridas para detectar un mal funcionamiento, el peligro de una desviación inaceptable o un defecto, y se debe asegurar que los parámetros críticos se mantienen en límites aceptables todo el tiempo.

3.º Todo equipamiento nuevo o reparado debe ser evaluado en el momento de su instalación y debe ser validado antes de ser utilizado. La información relativa a todos los resultados de estas evaluaciones debe recogerse y custodiarse.

4.º Las actividades de mantenimiento, limpieza, desinfección, saneamiento y revisión del equipamiento crítico deben figurar en procedimientos documentados, se deben llevar a cabo de forma regular y la información sobre el desarrollo de estos procedimientos se recogerá y custodiará adecuadamente.

5.º Se debe disponer de procedimientos documentados para el funcionamiento de cada uno de los equipos críticos donde se detallarán las acciones que se deben emprender en caso de malfuncionamiento o fallo.

6.º Los procedimientos operativos de las actividades para las que se solicita la autorización deben incluir las especificaciones de los equipos críticos y de los reactivos. Se incluirán las especificaciones de los aditivos (i.e. soluciones) y los materiales de embalaje. Los reactivos y materiales críticos deberán cumplir las especificaciones del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, y el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnósticos in vitro.

d) En cuanto a infraestructura y locales:

1.º Disponer del local y las infraestructuras necesarias para llevar a cabo las actividades para las que se solicita la autorización.

2.º Cuando estas actividades incluyan el procesamiento de células o tejidos en condiciones de exposición abierta, se deberán especificar las condiciones de calidad de aire y limpieza que exigen para minimizar los riesgos de contaminación incluyendo la contaminación cruzada. La efectividad de las medidas necesarias para cumplir estas condiciones de validarse y monitorizarse.

3.º Excepto en los casos especificados en el punto 4.º, siempre que las células o tejidos se vayan a procesos en exposición abierta y sin un procedimiento posterior de inactivación microbiológica se exigirá una calidad de aire de partículas y de colonias microbiológicas equivalente a la especificada como grado A en el anexo I de la Guía Europea de Normas de Correcta Fabricación en el lugar del procesamiento. Para el aire ambiente del resto del local de trabajo se exigirá una calidad adecuada para las actividades que se van a llevar a cabo, pero, al menos, equivalente al grado D de la Guía Europea de Normas de Correcta Fabricación en lo que a contaje de partículas y colonias microbiológicas se refiere.

4.º Se podrán admitir unas condiciones medioambientales menos estrictas que las especificadas en el punto 3.º en los siguientes supuestos:

i) Cuando se vayan a aplicar procedimientos de esterilización o inactivación microbiológica validada.

ii) Cuando esté demostrado que la exposición a un aire ambiente de grado A tiene efectos perjudiciales sobre las propiedades biológicas que se requieren al tejido/grupo celular afectado.

iii) Cuando esté demostrado que la vía o procedimiento de aplicación de las células o tejidos implican un riesgo de transmisión de enfermedades bacterianas o fúngicas significativamente menor que el trasplante de células o tejidos.

iv) Cuando no sea técnicamente posible llevar a cabo el procesamiento de las células o tejidos en un ambiente de grado A. Por ejemplo cuando las condiciones de funcionamiento del equipamiento que se requiere no son compatibles con ambiente grado A.

5.º Cuando se aplique alguno de los supuestos del apartado 4.º, se deberán especificar las condiciones del aire ambiente en el que se debe trabajar y se deberá demostrar y documentar que en esas condiciones se alcanzan las normas requeridas de calidad y seguridad de los tejidos, teniendo en mente el objeto terapéutico o de aplicación y la vía o modo de aplicación de las células y/o tejidos y la situación inmunológica del receptor. Deberá disponer de la equipación y vestimenta adecuada, tanto para la protección del personal como para la higiene en todos aquellos departamentos donde sea necesario y se acompañará de las correspondientes normas escritas de higiene y uso.

6.º Cuando las actividades para las que se solicite la autorización impliquen el almacenamiento de las células o tejidos, se deberán especificar y definir las condiciones de almacenamiento en cada caso, incluyendo los márgenes de aquellos parámetros que son relevantes para el mantenimiento de las propiedades de las células o tejidos, como la temperatura, la humedad, o la calidad del aire.

7.º Las medidas de los parámetros que son críticos deben monitorizarse y controlarse y deben registrarse para poder demostrar que se cumplen las especificaciones de las condiciones de almacenamiento.

8.º Deberá disponerse de una infraestructura de almacenamiento que permita claramente separar y distinguir aquellos tejidos y células que están en cuarentena de aquellos que han sido rechazados, o de los que han sido aceptados y están disponibles, con objeto de impedir contaminaciones cruzadas y mezclas simples. Según el tejido o célula de que se hable se requerirán áreas físicamente separadas o un sistema de segregación seguro, pero en todo caso deberá especificarse el sistema y que con él se cumple la norma básica de preservar las condiciones biológicas y las de seguridad y calidad.

9.º Deberán existir procedimientos y normas para el acceso a los locales del establecimiento, para la circulación interna, para la higiene y mantenimiento, para la eliminación de basuras y material sucio o de desecho y para la restauración de todos los servicios tras una situación de emergencia. Estos procedimientos deberán ser objeto de control.

e) En cuanto a la documentación, su recogida y custodia:

1.º Todos los procedimientos operativos estandarizados para las actividades para las que se solicita la autorización deben estar adecuadamente registrados, y la documentación debe estar adecuadamente guardada y custodiada. Debe haber un sistema que garantice este punto. Los documentos deben revisarse periódicamente y los procedimientos deben estar siempre de acuerdo con las especificaciones básicas de este real decreto-ley. El sistema asegurará la estandarización del trabajo y que todos las fases puedan ser objeto de rastreo: codificación, evaluación de las células o tejidos y del ambiente en su caso, obtención, procesamiento, preservación, almacenamiento, disponibilidad, transporte y distribución, y que se tienen en mente los aspectos relacionados con el control y gestión de la calidad.

2.º Los equipos, materiales o personal que estén involucrados en actividades críticas deben estar adecuadamente identificados y dicha identificación debe documentarse.

3.º Cualquier cambio en los documentos de los procedimientos operativos o de las normas de actuación debe ser revisado, fechado, documentado y puesto en marcha sin dilación por el personal autorizado para ello.

4.º Deberá existir un sistema que asegure la revisión periódica de los documentos, el registro de los cambios introducidos y que sólo las versiones actualizadas estarán en uso.

5.º La documentación debe quedar registrada de forma que sea una correcta representación de los resultados y que resulte fiable.

6.º Los registros deben ser legibles e indelebles, pueden estar en soporte papel o transferidos a cualquier otro sistema validado como un soporte informático o un microfilm.

f) En cuanto a los sistemas de calidad:

1.º Se desarrollarán auditorías con periodicidad no inferior a la bienal para la revisión de todas las actividades para las que se ha autorizado el establecimiento de tejidos. El objetivo de las auditorías es verificar que se trabaja de acuerdo a los protocolos aprobados y los requerimientos de este real decreto-ley. Tanto los hallazgos como las medidas correctoras deben quedar documentados.

2.º El hallazgo de desviaciones de los estándares de calidad que se hayan establecido obligará al desarrollo de una investigación que debe quedar documentada y que incluya las decisiones o sugerencias sobre posibles medidas preventivas o correctoras.

3.º El destino de las células y tejidos que entran en la definición de «no conformidad» se decidirá de acuerdo con procedimientos previamente establecidos y supervisados por el responsable técnico y el responsable de área de calidad. Todas las células y tejidos afectados por no conformidades deben ser identificados y contabilizados.

4.º Las acciones correctoras deben iniciarse y completarse en el momento adecuado y de manera eficaz. Todas las acciones preventivas y correctoras estarán documentadas y se evaluarán en cuanto a su eficacia.

5.º El sistema de gestión de la calidad debe ser revisado y existirá un procedimiento que lo permita hacer y que tenga el objetivo de asegurar una mejora continua y sistemática del funcionamiento del establecimiento de tejidos.

3. Los requisitos para la autorización de actividades, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos son:

a) En cuanto a procesamiento:

1.º Los procesos críticos de procesamiento de células y tejidos deben estar validados. En ningún caso las células y tejidos deben resultar peligrosas para el receptor o potencialmente ineficaces. Esta validación se basará en estudios realizados por el propio establecimiento de tejidos o en datos publicados o en la evaluación de los resultados clínicos de las células y tejidos que han sido distribuidos por el establecimiento en el caso de procedimientos de transformación o preparación de tejidos que están consolidados.

2.º Se debe demostrar que los procesos de validación se pueden llevar a cabo en el establecimiento de tejidos de forma efectiva y sistemática.

3.º Los procedimientos deben estar documentados como procedimientos operativos estandarizados, en adelante POE, y de acuerdo a lo establecido en el apartado 2.e), y debe asegurarse que las actividades se llevan a cabo de acuerdo con estos POE.

4.º Cuando vaya a aplicarse un procedimiento de inactivación microbiológica, éste debe estar documentado, especificado y validado.

5.º Antes de introducir cualquier cambio en las actividades de procesamiento, el proceso modificado debe validarse y documentarse.

6.º Las actividades de procesamiento deben evaluarse periódicamente, para asegurar que se cumplan los resultados deseados.

7.º Las actividades para descartar aquellas células y tejidos que no cumplen con los estándares requeridos deben realizarse de modo que se evite la contaminación de otras células y tejidos, del personal, del aparataje o del local, así como la contaminación medioambiental.

b) En cuanto al almacenamiento:

1.º Debe haber un sistema de inventario de células y tejidos diseñado de forma que se asegure que no se pueden distribuir hasta tanto no hayan satisfecho todos los requerimientos de este real decreto-ley. Debe haber un POE que detalla las circunstancias, responsabilidades y procedimientos para la liberación y posterior distribución de tejidos y células.

2.º Todos los procedimientos de almacenamiento se desarrollarán en condiciones controladas de forma que se garanticen las condiciones de credibilidad, calidad y seguridad de las células y tejidos.

3.º Existirán medios de control ambiental de las áreas de acondicionamiento y almacenamiento con el fin de evitar cualquier situación que pueda afectar negativamente a la funcionalidad, a la integridad o a las condiciones biológicas de células y tejidos.

4.º El tiempo máximo de almacenamiento se debe especificar para cada tipo de tejido o célula y condición de almacenamiento. El periodo determinado debe tener en cuenta entre otras cuestiones el posible deterioro de las propiedades de células y tejidos así como el uso al que van destinados.

5.º Deben poder identificarse claramente las células y tejidos almacenados en todas las fases del procesamiento en el establecimiento de tejidos y debe ser posible distinguir claramente entre aquellas células y tejidos que están en cuarentena y los que están listos para ser distribuidos o los que deben ser descartados.

6.º Los registros de información deben recoger claramente todos los datos relativos a la evolución y el procesamiento de forma que pueda demostrarse que se cumplan las especificaciones de este real decreto-ley antes de liberar y distribuir las células y tejidos. Deben estar disponibles todos los datos médicos, los resultados de los tests de evaluación, los datos de procesamiento de todos los casos en los que era necesario un POE, debe asegurarse que éste se ha llevado a cabo con rigor por las personas autorizadas para ello, y también que están disponibles todos los registros de los controles de las condiciones de almacenamiento.

Si en algún momento, un sistema informático está encargado de liberar o facilitar cualquier resultado de un test de laboratorio o una validación, debe haber un sistema de rastreo que puede dar información al auditor sobre el responsable de liberar dicha información.

7.º El responsable técnico definido en el artículo 17 deberá aprobar un documento de evaluación de riesgos que determine el destino de todos los tejidos y células almacenados. Este documento tendrá en cuenta la evaluación del donante y los criterios de selección y aceptación de los resultados de los tests realizados, así como cualquier modificación de las fases de procesamiento que pueda mejorar la seguridad y la calidad de las células y tejidos.

c) En cuanto a su distribución y retirada:

1.º Se deben definir las condiciones y el tiempo máximo de transporte, que permitan mantener las propiedades biológicas y funcionales de las células y tejidos.

2.º El contenedor debe ser seguro y garantizar que las células y tejidos se mantienen en las condiciones especificadas. Todos los contenedores y recipientes de envasado deben estar validados para el objetivo que se persigue.

3.º Cuando la distribución la lleva a cabo un tercero debe haber un documento acordado de contrato que asegure que las condiciones de transporte requeridas se mantienen.

4.º Debe designarse el personal que, dentro del establecimiento de tejidos, está a cargo de la retirada, de indicar los motivos y la necesidad de retirar los productos y de iniciar y coordinar las actividades necesarias para ello.

5.º Debe haber un procedimiento documentado que fije el sistema para efectuar las retiradas, y que debe incluir una clara adscripción de responsabilidades y acciones que se deben iniciar. Se debe incluir la modificación correspondiente según el anexo VII.

6.º Las acciones deben ser emprendidas en tiempos predefinidos y deben incluir el rastreo y seguimiento de todos los tejidos o células que pueden estar implicados, con el objetivo de localizar a cualquier donante que pudiera haber contribuido a provocar una reacción adversa o efecto indeseado y retirar todos aquellos tejidos y células que hayan sido obtenidos de ese donante, así como notificarlo a los consignatarios y receptores de las células y tejidos de ese donante que puedan estar en riesgo.

7.º Debe haber procedimientos documentados para el manejo de las solicitudes de células y tejidos. Las reglas de distribución a los pacientes o los organismos o centros de implante deben estar documentadas y estar accesibles para los implicados en caso de requerirlo.

8.º Debe haber un sistema documentado para el manejo de los tejidos o células devueltos al establecimiento de tejidos, incluyendo los criterios de aceptación del inventario si ello es aplicable.

d) En cuanto al etiquetado:

1.º El establecimiento de tejidos debe disponer de un sistema de etiquetado que garantice que las etiquetas o los documentos cumplen con los siguientes requisitos de información:

i) El etiquetado del contenedor primario de las células/tejidos debe mostrar:

1) El número de identificación o código del tejido/célula, el tipo de células o tejidos y el lote cuando esto último proceda.

2) La identificación del establecimiento de tejidos.

3) La fecha de caducidad.

4) En el caso de que sea para uso autólogo, esto debe ir especificado: «para uso autólogo». Además, se mostrará el código de identificación del donante/receptor.

5) En el caso de donaciones dirigidas, se identificará el receptor.

6) Cuando se conozca que las células/tejidos son positivos para algún marcador de enfermedad infecciosa, deberán ir identificados como muestras de riesgo: «riesgo biológico».

Si, por razones de espacio, no es posible incluir la información referida en los puntos 4) y 5), ésta deberá ser facilitada en un documento añadido al contenedor primario. Dicho documento deberá ir embalado junto al contenedor primario de forma que se asegure que permanecen juntos.

ii) La información que se detalla a continuación puede figurar en la etiqueta o bien en un documento adjunto:

1) Descripción, definición y, si fuera relevante, las dimensiones del tejido o producto celular.

2) Morfología y datos funcionales cuando sea relevante.

3) Fecha de distribución de las células/tejidos.

3) Determinaciones biológicas que se han llevado a cabo en el donante y sus resultados.

4) Recomendaciones de almacenamiento.

5) Instrucciones para la apertura del contenedor, para el embalaje y para cualquier manipulación o reconstitución.

6) Fechas de caducidad después de la apertura o manipulación del contenedor.

- 7) Instrucciones para la comunicación de efectos o reacciones adversas.
- 8) Presencia de residuos potencialmente peligrosos (antibióticos, óxido de etileno, etc).

iii) Etiquetado externo para el contenedor de envío o transporte.

Para el envío, el contenedor primario debe ir incluido en un contenedor de transporte adecuadamente etiquetado. Esta etiqueta contendrá, al menos, la siguiente información:

- 1) Identificación del establecimiento de tejidos de origen, incluyendo la dirección, el teléfono y la persona de contacto.
- 2) Identificación del centro de implante de tejidos o establecimiento de tejidos de destino, incluyendo la dirección, el teléfono y la persona de contacto.
- 3) La constatación de que el paquete contiene tejidos o células humanas y que debe ser manejado con cuidado.
- 4) Si se envían células vivas y el mantenimiento de la viabilidad es básico para el éxito del injerto, como es el caso de los progenitores hematopoyéticos, células precursoras, gametos o células embrionarias, debe añadirse en un lugar bien visible el anuncio de: «NO IRRADIAR».
- 5) Recomendaciones para las condiciones de transporte (posición, temperatura etc).
- 6) Instrucciones de seguridad.
- 7) Métodos de congelación o descongelación o cualquier otra manipulación necesaria cuando ello sea de aplicación.

4. Los requisitos específicos para optar a la autorización como centros, o unidades de implantación de tejidos humanos, según la actividad a desarrollar, son:

a) Actividades de implantación de progenitores hematopoyéticos, incluyéndose en ellos el implante de precursores hematopoyéticos procedentes de médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical u otros.

1.º Se establecen como requisitos mínimos específicos comunes de los centros para obtener la autorización para los tres tipos de trasplante mencionados, los siguientes:

- 1) Disponer de personal facultativo especializado con experiencia acreditada en el trasplante de médula ósea.
- 2) Garantizar la disponibilidad de un médico con experiencia probada en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del trasplante de médula ósea.
- 3) Disponer de personal de enfermería con formación en este tipo de cuidados.
- 4) Estar dotado de una Unidad de Cuidados Intensivos, de un Servicio de Diagnóstico por Imagen con disponibilidad de técnicas adecuadas y de laboratorios generales adecuados.
- 5) Disponer de un área de aislamiento antiinfeccioso adecuado.
- 6) Contar con un Servicio o Unidad de Hematología-Hemoterapia o Banco de Sangre, que será responsable del soporte hemoterápico adecuado, de la citoaféresis mecanizada y de la obtención, criopreservación y almacenamiento de los progenitores hematopoyéticos.
- 7) Disponer de un Servicio o Unidad de Farmacia y/o Nutrición capacitado para la elaboración de soluciones para nutrición entérica o parenteral ajustada a la situación de los pacientes.
- 8) Estar dotado de un Laboratorio de Anatomía Patológica que disponga de los medios técnicos y humanos necesarios para el diagnóstico de las complicaciones asociadas al trasplante y poder realizar los posibles estudios post-mórtem.
- 9) Disponer de un Laboratorio de Microbiología donde se puedan efectuar los controles de las complicaciones infecciosas que presenten los pacientes.

2.º Dentro de este grupo de actividades y en función de los distintos tipos de trasplante para los que se solicite autorización, los centros tendrán que cumplir, además de todos los requisitos precedentes, los siguientes:

1) La autorización de los centros para realizar trasplantes alogénicos quedará condicionada a un número mínimo de procedimientos anuales que será determinado por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

2) Para la realización de implantes alogénicos a partir de donantes familiares, el centro debe cumplir, además de los requisitos específicos comunes y los previstos en el apartado anterior, los siguientes:

i) Disponer de un laboratorio de histocompatibilidad, propio o concertado, con capacidad de determinar el polimorfismo del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, HLA) para los loci A, B, C, DR y DQ en baja o alta resolución.

ii) Disponer de un área de aislamiento que como mínimo aplique un sistema de aislamiento invertido.

3) Para la realización de implantes alogénicos a partir de donantes no emparentados del centro, además de los anteriores requisitos (autoimplantes e implante de médula ósea a partir de donantes familiares) deberá garantizar la disponibilidad de un Laboratorio de Histocompatibilidad con capacidad de determinar los loci A, B, C, DRB1 y DQ por DNA de alta resolución.

b) Actividades de implante de tejidos osteo-tendinosos: disponer de una Unidad Quirúrgica especializada con al menos un especialista con experiencia demostrada en dichos trasplantes.

c) Actividades de implante de piel: disponer de una Unidad Quirúrgica especializada con al menos un especialista con experiencia demostrada en trasplante de piel.

d) Actividades de implante de válvulas cardíacas: disponer de una Unidad de Cirugía especializada, con amplia y reconocida experiencia en intervenciones con circulación extracorpórea, así como de, al menos, un profesional con experiencia demostrada en la implantación de válvulas.

e) Actividades de implantes de segmentos vasculares: disponer de una Unidad de Cirugía con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

f) Actividades de implante de tejido ocular, incluyendo córneas, limboconal, esclera y otros tejidos oculares: disponer de una Unidad de Cirugía especializada con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

g) Implantes de grupos celulares: disponer de la unidad y equipamientos necesarios para llevar a cabo los implantes específicos de que se trate.

ANEXO II

Requerimientos clínicos para la evaluación de los donantes de células y tejidos

1. Donantes fallecidos.

1.1 Criterios generales de exclusión: Con carácter general, los posibles donantes que cumplan alguno de los criterios que se mencionen a continuación no se considerarán donantes válidos:

a) Causa de muerte desconocida, excepto en los casos en que se pueda realizar una autopsia y que ésta demuestre que no se encuentra en el cadáver ningún motivo de exclusión.

b) Historia de enfermedad no filiada.

c) Ingesta o exposición a algún tóxico que pueda ser transmitido, a dosis tóxicas, al receptor a través de los tejidos o células (cianuro, plomo, mercurio, oro, etc.).

d) Presencia o historia de enfermedad maligna, excepto el carcinoma primario basocelular, el carcinoma in situ de cervix uterino y algunos de los tumores primarios del sistema nervioso central en los que la evidencia científica nos dice que el riesgo de transmisión es aceptable desde el punto de vista de la seguridad y calidad. Los donantes con enfermedades malignas pueden ser aceptados como donantes de córnea, excepto en los casos de retinoblastoma, neoplasias hematológicas y otros tumores malignos que puedan afectar al polo anterior del ojo.

e) Riesgo de presentar enfermedades causadas por priones. Este riesgo incluye los siguientes ejemplos:

1.º Diagnóstico de enfermedad de Creutzfeld-Jakob no iatrogénica o variante de enfermedad de Creutzfeld-Jakob o historia familiar de enfermedad de Creutzfeld-Jakob no iatrogénica.

2.º Historia de demencia rápidamente progresiva o enfermedad neurológica degenerativa de origen desconocido.

3.º Tratamiento previo con hormonas derivadas de la hipófisis (i.e. hormona del crecimiento). Receptores de duramadre, córnea o esclera. Personas sometidas a intervención quirúrgica no documentada donde pueda haberse utilizado duramadre.

f) Infección activa y no controlada en el momento de la donación, incluyendo infección bacteriana e infección sistémica viral parasitaria o fúngica, o infección localizada en los tejidos a utilizar. Los potenciales donantes con sepsis bacteriana pueden ser evaluados y considerados para la extracción de córneas si éstas se van a almacenar en cultivos que permitan la detección de contaminación bacteriana.

g) Historia, existencia de factores de riesgo de transmisión, evidencia clínica o tests de laboratorio positivos para HIV, hepatitis B, hepatitis C y HTLV I y II.

h) Historia de enfermedad autoinmune crónica que pueda haber dañado los tejidos a utilizar.

i) Presencia de otros factores de riesgo para transmitir enfermedades, teniendo en cuenta la historia de viajes y la prevalencia local de enfermedades infecciosas.

j) Riesgo de que los tests biológicos puedan quedar invalidados:

1.º Por existencia de hemodilución (ver anexo III).

2.º Por tratamiento con inmunosupresores.

k) Presencia de signos físicos que puedan suponer un riesgo de transmisión de enfermedad.

l) Historia reciente de vacunación con virus atenuados, que puede constituir una fuente de contagio.

m) Receptores de xenotrasplante.

1.2 Criterios de exclusión específicos para la edad pediátrica: Además de lo especificado en el punto anterior, que es igualmente aplicable a los donantes de edad pediátrica, cualquier niño nacido de madre portadora o enferma de VIH o que pueda incluirse dentro de los apartados del punto anterior debe ser excluido, salvo que se pueda demostrar que no existe riesgo de transmisión:

a) Los donantes menores de 18 meses nacidos de madres con marcadores positivos de VIH, hepatitis B o C o que tengan factores de riesgo para estas enfermedades, que hayan recibido lactancia materna en los 12 meses previos deben descartarse independientemente de los tests serológicos.

b) Los donantes menores de 18 meses nacidos de madres con marcadores positivos de VIH, hepatitis B o C que no han recibido lactancia materna en los 12 meses previos y que no presenten evidencia clínica ni historia compatible con haber estado infectados, cuyos tests serológicos sean negativos para VIH, hepatitis B o C pueden ser aceptados como donantes.

1.3 Examen físico externo.—Se debe realizar una exploración física detallada del cadáver para detectar si hay signos que puedan indicar que existe un riesgo de transmisión de enfermedad: tumores (i.e. melanoma), infecciones (i.e. úlceras genitales o condilomas anales), factores de riesgo de transmisión de enfermedad infecciosa (signos de venopunción, tatuajes o piercings no filiados).

2. Donante vivo.

2.1 Donante vivo autólogo: El médico responsable del procedimiento terapéutico debe determinar, sobre la base de la historia clínica, la indicación terapéutica y la documentación disponible, la justificación para la donación y los criterios de seguridad.

Si las células o tejidos obtenidos van a ser almacenados, cultivados o sometidos a algún proceso de transformación «ex vivo» se realizarán los mismos tests biológicos que los requeridos para los donantes alogénicos. Los resultados positivos de cualquiera de los tests no impedirán el reimplante de las células, los tejidos o los productos derivados.

Ambos, paciente o su representante legal y el médico responsable, deben firmar el documento de donación con arreglo a las disposiciones legales vigentes y a lo establecido en el artículo 7. En dicho documento, el paciente deberá reconocer que la información que ha facilitado se ajusta a lo cierto dentro de su margen de conocimiento.

2.2 Donante vivo alogénico: El donante se seleccionará sobre la base del conocimiento de su historia clínica y la entrevista personal realizada por el profesional médico responsable. Esta evaluación incluirá aquellos puntos que resulten relevantes en la identificación y selección de posibles donantes cuya donación pudiera representar un riesgo para la salud de terceros, como la posibilidad de la transmisión de enfermedades, o para su propia salud. En el caso de la donación de sangre de cordón umbilical o membrana amniótica, no deberá haber interferencia ni compromiso con el cuidado y la seguridad de la madre o el recién nacido.

Los criterios de selección de donantes vivos de tejidos o células para uso alógeno se establecerán y documentarán en el establecimiento de tejidos que los vaya a recibir, o en la unidad de trasplante, cuando se trate de una referencia directa de las células o tejidos del centro de obtención al de implante. Estos criterios incluirán los específicos de cada tejido o grupo celular más los que hagan referencia al estado general del donante, su historia clínica y de hábitos sociales, y los resultados de los tests de exploración clínica y de laboratorio designados para verificar el estado de salud del donante.

Se seguirán los mismos criterios generales de exclusión que se han especificado para los donantes fallecidos. En casos seleccionados de trasplantes de progenitores hematopoyéticos se podrán admitir donantes con marcadores virales B y C positivos. En los casos de donación de gametos dentro de la pareja se seguirán los criterios especificados al efecto (según el anexo IV).

Dependiendo del tejido o grupo celular se añadirán otros criterios de exclusión:

- a) Embarazo: Excepto para la donación de progenitores hematopoyéticos y membrana amniótica.
- b) Lactancia materna.
- c) La posibilidad de transmitir enfermedades hereditarias en el caso de progenitores hematopoyéticos y gametos.

Ambos, el donante o su representante legal y el médico responsable, deben firmar el documento de donación con arreglo a las disposiciones legales vigentes y a lo establecido en el artículo 7. En dicho documento, el donante deberá reconocer que la información que ha facilitado se ajusta a lo cierto dentro de su margen de conocimiento.

ANEXO III

Tests de laboratorio requeridos en la evaluación de los donantes (excepto los donantes de células reproductoras)

1. Tests biológicos requeridos para los donantes.

1.1 Los siguientes tests se requerirán, como mínimo, en todos los casos de donación de células y tejidos:

HIV 1 y 2: Anticuerpos Anti HIV-1, 2.
Hepatitis B: HBs Ag. Anti. Hbc.
Hepatitis C: Anticuerpos AntiHVC (en casos de progenitores hematopoyéticos se requerirá además PCR).
Sífilis: Ver 1.4.

1.2 Los tests de anticuerpos Anti HTLV I y II se deberán realizar en aquellos donantes que viven o que vienen de zonas con una elevada incidencia de la enfermedad. También se realizarán en los donantes que sean parejas sexuales o hijos de personas que viven o vienen de zonas con elevada incidencia de la enfermedad.

1.3 Cuando el test de anticuerpos Anti HB-C sea positivo y el HBsAg negativo, será necesario realizar pruebas adicionales para determinar si los tejidos y/o células pueden ser utilizados o deben ser descartados.

1.4 En algunas circunstancias se realizarán tests adicionales dependiendo de la historia del donante o las características de las células o tejido a utilizar (CMV, T. cruzi, toxoplasma, malaria, Dengue, VEB, HLA, RhD).

1.5 Se aplicará un algoritmo diagnóstico para excluir la presencia de infección activa por Treponema Pallidum:

- a) Test no reactivo, específico o no: permite la utilización de tejidos o células.
- b) Test no específico reactivo: se debe realizar un test específico que, caso de ser no reactivo, permitirá la utilización de tejidos o células.
- c) Test específico reactivo: se requiere una evaluación específica del riesgo para determinar el uso o no de las células y/o tejidos.

1.6 Para los donantes autólogos se tendrá en cuenta lo especificado en el anexo II punto 2.2.1.

2. Requerimientos generales de los tests biológicos.

2.1 Los tests se realizarán en laboratorios cualificados y autorizados por las autoridades competentes de la correspondiente comunidad autónoma. Se utilizarán kits con marcado CE, cuando estén disponibles en el mercado. El tipo de test utilizado deberá ser validado para el objetivo que persigue, de acuerdo al conocimiento científico y siguiendo las instrucciones del fabricante.

2.2 Los tests biológicos se realizarán en suero o plasma del donante. No deben realizarse en otros fluidos, como el humor vítreo o acuoso, salvo que esté específicamente justificado.

2.3 Cuando los donantes fallecidos han recibido transfusiones de sangre o componentes sanguíneos y/o coloides en las 48 horas precedentes al fallecimiento o cristaloides en la hora precedente al fallecimiento debe aplicarse el algoritmo del cálculo de la hemodilución. Los establecimientos de tejidos podrán aceptar tejidos o células de donantes con tasas de hemodilución superiores al 50%, solo si los test de laboratorio están validados para muestras hemodiluidas o se encuentra alguna muestra de plasma o suero extraídas previamente a las transfusiones/infusiones.

a) Muestras de sangre «pre mórtem»: si se han infundido componentes sanguíneos, sangre o coloides en las 48 horas precedentes a la toma de muestras o cristaloides en la hora precedente.

b) Muestras de sangre «post mórtem»: si se han infundido componentes sanguíneos, sangre o coloides en las 48 horas precedentes al fallecimiento o cristaloides en la hora precedente al fallecimiento.

2.4 En el caso de donantes fallecidos, las muestras de sangre deben obtenerse antes del fallecimiento. De no ser así, las muestras se obtendrán lo antes posible, y, en todo caso, antes de transcurridas 24 horas desde el fallecimiento.

2.5 Otros supuestos:

a) En el caso de donantes vivos (excepto para células progenitoras de médula ósea y células progenitoras de sangre periférica, por razones de índole práctica), las muestras de sangre para serología se deben obtener en el momento de la donación o dentro del margen de los 7 días siguientes a la donación (del 0 al +7).

b) Cuando las células y/o tejidos se vayan a almacenar durante largos periodos, se requerirá una segunda determinación a los 180 días. En estos casos la «muestra de donación» se podrá tomar en el intervalo que transcurre entre los 7 días previos y los 30 días posteriores a la donación (del -7 al +30).

c) Cuando las células y/o tejidos de un donante alogénico no se vayan a almacenar durante largos periodos y no se pueda proceder a la segunda determinación, se aplicará el punto a).

2.6 Si se aplican técnicas de amplificación de DNA para la determinación de la presencia de HIV, HBV y HLV, no se requerirá una segunda determinación. Tampoco será necesaria si durante la fase de procesamiento del tejido y/o grupo celular se incluye algún proceso validado de inactivación viral.

2.7 En el caso de donantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos las muestras de sangre serán analizadas dentro del margen de 30 días pre extracción.

2.8 En el caso de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical se analizarán la sangre de la madre y la sangre del cordón.

2.9 En el caso de donantes neonatos, la muestra se obtendrá de la madre para evitar procedimientos médicos innecesarios para el niño.

ANEXO IV

Selección y evaluación del donante de células reproductoras

1. Donación entre miembros de la pareja para su uso directo.

Los criterios de evaluación clínica o de laboratorio no se aplicarán a los casos de donación de células reproductoras entre miembros de una pareja para su uso directo.

2. Donación entre miembros de la pareja para su uso diferido.

Cuando las células reproductoras vayan a ser almacenadas o procesadas, se deberán cumplir los siguientes criterios:

2.1 El facultativo responsable del proceso de donación de gametos debe determinar y documentar, sobre la base de la historia clínica y la indicación terapéutica, la justificación para la obtención y los criterios de seguridad para la madre y los hijos que pudieran resultar del proceso.

2.2 Se realizarán los siguientes tests serológicos para evaluar el riesgo de contaminación cruzada:

HIV 1 y 2: Anticuerpos Anti HIV-1, 2.

Hepatitis B: Antígeno HBs / Anticuerpos anti HBC.

Hepatitis C: Anticuerpos Anti VHC.

Quando los resultados de los tests para HIV 1 y 2 o de la Hepatitis B o C sean positivos o no estén disponibles, o cuando se sabe que el donante tiene algún factor de riesgo de transmisión de estas infecciones, se debe programar un sistema de almacenamiento aislado.

2.3 Los tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II se realizarán en donantes que viven o vienen de áreas con una elevada incidencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores vengan o vivan en áreas de elevada incidencia de enfermedad.

2.4 En algunas circunstancias se requerirán tests adicionales (malaria, toxoplasma, *Tripanosoma cruzi*, dengue, CMV, VEB, RhD) dependiendo de la existencia de viajes, o exposición a riesgo de contagio, o de las características de las células obtenidas.

2.5 El hecho de que los tests sean positivos no impide necesariamente que se puedan utilizar las células obtenidas, o los productos derivados, en casos de donación entre personas de la misma pareja, siempre de acuerdo a la normativa vigente.

2.6 Cuando el test de HIV 1 y 2 o de la hepatitis B o C sean positivos o no se disponga de los resultados, o cuando el donante presente algún criterio de riesgo de infección, se utilizará un sistema de almacenamiento aislado.

3. Donaciones fuera de la pareja.

El uso de células reproductoras de donantes diferentes a la pareja habitual deberá cumplir los siguientes criterios:

a) Los donantes se seleccionarán sobre la base de su historia clínica, que debe hacer el facultativo responsable. Esta evaluación incluirá cualquier factor que pueda resultar relevante en la identificación y selección de aquellas personas cuya donación pueda representar un riesgo para la salud de terceros, como la posibilidad de transmitir una enfermedad, o para sí mismos (i.e. inducción y/o estimulación de la ovulación, sedación, riesgos asociados a la extracción de óvulos o consecuencias de índole psicológica).

b) Los donantes deben tener marcadores serológicos negativos para HIV 1 y 2, HVC y HVB y sífilis. Los donantes de esperma deben tener, además, marcadores negativos para chlamidia en una muestra de orina y por determinación mediante PCR.

c) Se realizarán tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II en aquellos donantes que viven o provienen de zonas con elevada incidencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores viven o provienen de áreas con elevada incidencia de la enfermedad.

d) En algunas circunstancias se requerirán tests adicionales dependiendo de la historia clínica del donante o de las características de las células o tejidos (i.e. malaria -CMV-Tripanosoma cruzi, RhD).

e) En el caso de donaciones autólogas se aplicará lo establecido en el anexo II punto 2.1.

f) Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autonómicos recesivos de acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida en la etnia del donante.

g) Se llevará a cabo una evaluación del riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias conocidas y presentes en la familia. Se informará a los implicados de los resultados obtenidos de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Esta información deberá ser lo más completa posible en relación a los riesgos asociados y a las medidas adoptadas o que se puedan adoptar, y debe ser transmitida y explicada claramente al receptor.

h) Requerimientos básicos para la realización de tests biológicos.

Los test biológicos se realizarán de acuerdo con lo especificado en el punto 3.2 del anexo III:

- 1.º Las muestras de sangre se obtendrán en el momento de la donación.
- 2.º Las muestras de esperma se mantendrán en cuarentena, al menos, 180 días, tras lo cual se repetirán los tests biológicos. Esta segunda evaluación se podrá evitar si la primera determinación se hizo mediante test de amplificación de ácidos nucleicos. Igualmente, se podrá evitar la segunda determinación de tests biológicos si en el proceso de transformación o manejo posterior las células van a sufrir un proceso validado de inactivación viral.

ANEXO V

Procedimientos de donación, extracción de células y tejidos y su recepción en el establecimiento de tejidos

1. Donación y extracción.

1.1 Consentimiento e identificación del donante.—Antes de proceder a la extracción de las células y tejidos, el responsable del procedimiento o persona autorizada para ello, debe confirmar y registrar:

- a) Que el consentimiento para la extracción se ha obtenido conforme a lo establecido en la legislación vigente.
- b) Cómo se ha realizado la identificación del donante.
- c) Que, en el caso de donaciones de vivo, el donante ha entendido la información facilitada, ha tenido la oportunidad de preguntar sus dudas y ha obtenido respuestas satisfactorias y que ha confirmado que la información que ha facilitado, con respecto a su historial clínico, es cierta hasta donde llega su conocimiento.

1.2 Evaluación del donante.

1.2.1 El responsable del procedimiento de extracción o persona autorizada para ello debe recoger y registrar toda la información clínica y social del donante que resulte relevante para la evaluación tal y como se describe en el apartado 1.4 de este anexo (documentación del donante).

1.2.2 En el caso de los donantes vivos se llevará a cabo una entrevista personal durante la cual se completará un cuestionario estructurado. En el caso de los donantes fallecidos el cuestionario se rellenará con la ayuda de:

- a) La familia o los allegados (anamnesis social y de hábitos).
- b) El médico que le ha tratado.
- c) Su médico de cabecera (si procede).
- d) El historial médico / los resultados de la autopsia.

1.2.3 Se llevará a cabo una exploración física del donante para detectar aquellos signos o marcas que puedan ser sospechosos de transmisión de enfermedad o resulten complementarios a la información de la historia clínica y que puedan obligar a evaluaciones adicionales antes de aceptar el donante: tumores (melanomas), infecciones (úlceras genitales o condilomas anales), factores de riesgo para padecer enfermedades transmisibles (venopunciones), traumatismos o cicatrices de operaciones recientes o antiguas.

1.3 Extracción de células y tejidos.

1.3.1 Los procedimientos de extracción serán los adecuados para el tipo de donante y el tipo de células o tejidos que se van a obtener, así como para garantizar la protección del donante.

1.3.2 Los procedimientos utilizados deberán garantizar que se protegen las propiedades de estas células o tejidos que se requieren para su uso clínico, y que minimizan los riesgos de contaminación microbiológica, especialmente si las células o tejidos no van a ser objeto de tratamiento de esterilización subsiguiente.

1.3.3 En el caso de donantes fallecidos, se debe registrar el lugar de la extracción (o se debe describir en el informe de extracción) que deberá ser un área restringida. El equipo médico que vaya a realizar la extracción deberá adoptar las medidas preventivas de contaminación más adecuadas en cada caso. En general, ello debe incluir el lavado de las superficies de trabajo con soluciones antisépticas, la preparación de un campo estéril, realizar un lavado quirúrgico de manos y utilizar guantes y batas estériles, así como mascarilla y gorro.

1.3.4 En el caso de las extracciones de donantes fallecidos se debe registrar la hora del fallecimiento y la de la extracción, registrándose el intervalo y asegurándose que no se exceden los límites que garantizan que se preservarán las características y propiedades biológicas de las células y tejidos.

1.3.5 Una vez se hayan extraído los tejidos o grupos celulares de un donante fallecido, se llevará a cabo una reconstrucción de las zonas afectadas, de manera que se acerque lo más posible a su apariencia anatómica previa.

1.3.6 Cualquier suceso que ocurra durante el procedimiento de extracción y que pueda resultar o haya resultado perjudicial para el donante, así como cualquier investigación adicional derivada de estos hechos para determinar su causa, debe ser adecuadamente recogida y evaluada.

1.3.7 Deberá haber guías de procedimiento estandarizado disponibles para minimizar el riesgo de contaminación por parte de miembros del staff que pudieran estar infectados con enfermedades transmisibles.

1.3.8 Para la extracción de células y tejidos se utilizarán instrumentos y sistemas estériles de alta calidad, validados y/o específicamente certificados y mantenidos regularmente para el uso al que están destinados.

1.3.9 Cuando se utilice instrumental de múltiple uso, deberá haber procedimientos estandarizados validados disponibles para la limpieza y esterilización de dicho material.

1.3.10 Siempre que sea posible se utilizarán materiales con certificación UE y se entrenará adecuadamente al staff implicado para el manejo de dicho instrumental.

1.4 Documentación del donante.

1.4.1 Para cada donante deberá prepararse un fichero que contenga:

a) Identificación del donante (nombre, apellidos y fecha de nacimiento con su equivalente identificativo).

b) En el caso de donaciones de neonatos o sangre de cordón o cualquier otro tejido o grupo celular obtenido en el momento del parto, se registrarán el nombre y fecha de nacimiento de la madre, la fecha de nacimiento del donante y su nombre si se conoce.

c) Sexo, edad, historial médico y social.

d) Resumen de la exploración física.

e) Fórmula del cálculo de hemodilución (si procede).

f) Documento de consentimiento para la obtención.

g) Datos clínicos, resultados de los tests de laboratorio y cualquier otra determinación o pruebas realizadas.

h) Resultado del informe si se ha procedido a un examen necrópsico.

i) En el caso de los progenitores hematopoyéticos se registrará la documentación relativa a la idoneidad del donante para un determinado receptor.

1.4.2 El equipo de extracción elaborará un informe del procedimiento de extracción del cual se enviará una copia al establecimiento de procesamiento de tejidos. En este informe se recogerá, al menos, la siguiente información:

a) Identificación, nombre y dirección del establecimiento de destino que va a recibir el grupo celular y/o tejidos extraídos.

- b) Identificación del donante, incluyendo cómo se ha llevado a cabo la identificación y quién lo hizo.
- c) Causa, fecha y hora de la muerte (en donante fallecido).
- d) Descripción e identificación de los tejidos y células extraídos y de las muestras obtenidas para la evaluación.
- e) Identificación del responsable del grupo de extracción y firma del mismo.
- f) Fecha y hora (de comienzo y finalización), lugar de la extracción y procedimiento utilizado (POE, si procede). Descripción del área y las condiciones en que se realizó la extracción (si procede).
- g) Incidentes ocurridos durante la extracción.
- h) En el caso de donantes fallecidos, información sobre los métodos y condiciones de la conservación del cadáver: si ha estado refrigerado o no, temperatura, tiempo, comienzo y fin de la refrigeración.
- i) Reactivos y soluciones de conservación utilizadas (Identificación de lotes).
- j) En el caso de donantes de esperma la información mínima a consignar será:
 - 1.º Nombre del establecimiento de tejidos de destino.
 - 2.º Datos de identificación del donante.
 - 3.º Fecha y hora de la obtención.
- k) La información relativa al donante deberá ser archivada y protegida contra modificaciones no autorizadas, custodiada de forma apropiada y accesible para la autoridad competente, al menos hasta 30 años después del uso clínico o caducidad de las células o tejidos obtenidos.

1.5 Empaquetado.

1.5.1 Tras la extracción todas las células y tejidos serán empaquetados de forma que se minimicen los riesgos de contaminación y se asegure la temperatura requerida para preservar las características y propiedades biológicas y funcionales de las células y tejidos. Asimismo, el empaquetado debe impedir la contaminación de quienes lo llevan a cabo y quienes transportan los tejidos y las células.

1.5.2 Las células y tejidos empaquetados deberán ser transportados en contenedores adecuados para el transporte de material biológico y que mantenga su calidad y seguridad.

1.5.3 Las muestras de tejido o sangre que acompañen a las obtenidas para uso último con el fin de servir para ulteriores tests o determinaciones analíticas, deberán ir adecuadamente etiquetadas. En estas etiquetas debe figurar la identificación del donante y la información relativa al lugar y el momento en que se recogió el espécimen.

1.6 Etiquetado de los tejidos o células extraídos.

1.6.1 En los contenedores internos de células y/o tejidos para uso humano debe figurar una etiqueta que contenga, al menos, la siguiente información:

- a) Código de identificación del donante.
- b) Tipo de célula y/o tejido.

1.6.2 En el caso de que el contenedor lo permita, en virtud de sus dimensiones, deberá figurar además:

- a) Fecha y hora de la obtención.
- b) Precauciones (si procede).
- c) Aditivos utilizados (si procede).
- d) En caso de donaciones directas debe identificarse el receptor.
- e) En caso de donaciones autólogas deberá figurar: «Sólo para uso autólogo».

1.7 Etiquetado del contenedor externo de transporte.–En el contenedor de transporte de las células y/o tejidos debe figurar una etiqueta donde se especifique la siguiente información:

- a) «Muestra biológica de células/tejidos-Manejar con cuidado».
- b) Identificación del establecimiento de tejidos de origen del tejido y/o grupo celular, incluyendo la dirección y el teléfono y la persona de contacto para cualquier contingencia.
- c) Identificación del establecimiento de tejidos de destino, incluyendo la dirección y el teléfono, así como la persona de contacto a quien hay que entregar el contenedor.
- d) Fecha y hora de inicio del transporte.
- e) Especificaciones para mantener las características biológicas de las células o tejidos durante el transporte (si procede).
- f) Especificaciones de almacenamiento si procede (i.e. NO CONGELAR).
- g) En caso de que los tejidos o células puedan verse afectados por los rayos X debe figurar claramente «NO IRRADIAR».
- h) En casos de productos que se conoce que son potencialmente contaminantes o de los que se desconocen los resultados de los tests serológicos debe especificarse: «RIESGO DE CONTAMINACIÓN BIOLÓGICA».
- i) En el caso de donaciones autólogas debe figurar claramente «Para uso autólogo exclusivamente».

2. Recepción del tejido y/o grupo celular en el establecimiento de tejidos.

2.1 Condiciones generales.–Cuando el tejido y/o grupo celular extraído llegue al establecimiento de tejidos, se llevará a cabo un procedimiento documentado de verificación de que el envío recibido cumple con todos los requisitos exigidos, tanto en este real decreto-ley como en las especificaciones del propio establecimiento de tejidos, en relación a las condiciones de transporte, de empaquetado y de etiquetado, y en relación a las muestras para ulteriores controles e información y documentación que deben acompañar a los tejidos y/o células.

El establecimiento de tejidos debe asegurar que los tejidos y/o células recibidos permanecen en cuarentena hasta que ellos mismos y toda la documentación acompañante haya sido objeto de los análisis, controles, inspecciones o verificaciones requeridos en este real decreto-ley y en las especificaciones del propio establecimiento. La revisión de la documentación, así como la consiguiente decisión sobre su aceptación, debe ser hecha por la persona autorizada o designada en el establecimiento de tejidos.

Cada establecimiento de tejidos debe tener un procedimiento documentado para asegurar que los envíos de tejidos y/o células recibidos que no cumplen con los requisitos establecidos, o cuya documentación está incompleta o que están a la espera de completar los resultados de la evaluación del donante, se almacenan de forma que no haya riesgo de contaminación para otros tejidos y/o células preservados, almacenados o procesados en el mismo establecimiento.

2.2 Registro de datos.–Los datos que se deben registrar en el establecimiento de tejidos (excepto en el caso de la donación de células reproductoras entre miembros de la pareja) serán, al menos, los siguientes:

- a) Consentimiento o autorización para la extracción, donde se consigne el propósito de utilización (uso terapéutico o investigación o ambos) y cualquier instrucción específica para su destrucción cuando no se utilicen para el propósito con el que se obtuvieron.
- b) Los relativos a la identificación del donante y sus características, incluyendo el tipo de donante y la causa de muerte, si procede, tal y como se ha descrito en la sección: «Documentación».
- c) Los relativos a la historia clínica del donante y al procedimiento de extracción, tal y como se ha reseñado en el anexo correspondiente.
- d) Los relativos a la exploración física del donante, los resultados de los tests de laboratorio o de cualquier otra prueba practicada al donante, incluyendo los de la necropsia en caso de haberse realizado.

e) El informe completo de evaluación del donante firmado por el responsable del proceso de evaluación y selección o persona autorizada.

f) Los relativos al procedimiento de extracción, tal y como se recoge en el anexo correspondiente, incluyendo el lugar de la extracción y la persona responsable.

g) Los tejidos y/o células que se reciben y sus características.

h) En caso de tejido autólogo, es necesario especificar además:

1.º Las características de la lesión o proceso patológico que se va a tratar.

2.º Alergias medicamentosas o a productos que puedan ser utilizados en la conservación y procesamiento.

2.2.1 En el caso de cultivos celulares para uso autólogo se consignará además la información sobre posibles alergias del receptor (i.e. antibióticos).

2.2.2 En el caso de las donaciones de células reproductoras fuera de la pareja habitual, se consignarán además los siguientes datos relativos a los donantes: talla, peso, raza, color de piel (pálido, moreno), color de ojos (marrón, verde, ámbar, azul, negro), color de pelo (rubio, castaño claro, castaño oscuro, pelirrojo, negro), textura de pelo (liso, ondulado, rizado), grupo sanguíneo y Rh.

2.2.3 En el caso de células reproductoras que van a ser utilizadas en el seno de la pareja habitual, los datos que se consignarán son:

a) Consentimiento/autorización para la extracción, donde se consigne el propósito de utilización (uso terapéutico/investigación o ambos) y cualquier instrucción específica para su destrucción cuando no se utilicen para el propósito con el que se obtuvieron.

b) Datos de identificación del donante: tipo de donante, edad, sexo, presencia de factores de riesgo y causa de la muerte en caso de donantes fallecidos.

c) Datos de identificación de la pareja: edad, sexo y presencia de factores de riesgo.

d) Lugar de la obtención del grupo celular.

e) Células o tejidos obtenidos y sus características más relevantes.

3. Requerimientos para la distribución directa al centro de implante de tejidos y/o células específicos.

Excepcionalmente la unidad de Coordinación Autonómica de Trasplantes y/o la Organización Nacional de Trasplantes podrá autorizar el envío directo de algunas células o tejidos específicos desde el centro donde se realiza la extracción al centro de implante para su uso inmediato. (i.e. células progenitoras hematopoyéticas, córneas, etc.). En todo caso se exigirán los requisitos especificados en estos anexos en cuanto a la identificación, extracción, empaquetado, envío, preservación y etiquetado.

ANEXO VI

Información mínima exigida en el sistema de trazabilidad de origen a destino de las células y tejidos humanos obtenidos para su aplicación en humanos

1. Información que debe guardar y custodiar el establecimiento de tejidos:

a) Identificación del centro, unidad u organismo de obtención autorizado.

b) Número identificativo único de donación.

c) Fecha de obtención.

d) Lugar de obtención.

e) Tipo de donación/obtención:

1.º Fallecido –Vivo.

2.º Multitejido –Tejido/grupo celular único.

3.º Alogénico –Autólogo.

f) Identificación del establecimiento de tejidos.

g) Tipo de tejido o grupo celular.

- h) Número de lote, si procede.
 - i) Número de subpartición, si procede.
 - j) Fecha de caducidad.
 - k) Estatus del tejido/grupo celular:
 - 1.º Disponible.
 - 2.º Descartado.
 - 3.º Cuarentena.
 - l) Descripción del producto células o tejido: origen, fases de procesamiento o transformación aplicadas, materiales y aditivos que han estado o están en contacto con las células o tejidos y que pueden afectar a su calidad y/o seguridad o cuya presencia debe tenerse en cuenta por razones de seguridad para las personas en las que se apliquen (ie. presencia de antibióticos y posibles reacciones alérgicas).
 - m) Etiquetado interno y externo del tejido o grupo celular.
 - n) Fecha de disponibilidad.
 - ñ) Identificación del centro o unidad de aplicación.
2. Información que debe guardar y custodiar el centro o unidad de aplicación:
- a) Identificación del establecimiento de tejido proveedor.
 - b) Identificación del responsable de la unidad o centro de aplicación.
 - c) Tipo de tejido/grupo celular.
 - d) Identificación del producto.
 - e) Identificación del receptor o persona en la que se aplica el tejido o grupo celular.
 - f) Fecha de utilización, aplicación o en su caso descarte y causa de no utilización en este último supuesto.

ANEXO VII

Sistema de codificación de células y tejidos

1. Información contenida:

- 1. Identificación de la donación:
 - a) Identificación de la donación.
 - b) Identificación del establecimiento de tejidos.
- 2. Identificación del producto:
 - a) Código de producto básico.
 - b) Número de partición.
 - c) Fecha de caducidad.

ANEXO VIII**Sistema de biovigilancia****FICHA DE BIOVIGILANCIA:
INCIDENTES****CENTRO QUE DECLARA****Fecha de la declaración****COMUNIDAD AUTÓNOMA**

-----/-----/-----

1. Persona que notifica**1.1 Identidad del coordinador de trasplantes**Nombre
Apellidos
Cargo
Servicio**1.2 Datos del coordinador de trasplantes**Teléfono
Fax
Email
Dirección**2. Tejido, células, órgano u otro producto relacionado implicado****2.1 Naturaleza del injerto o del producto puesto en contacto con el injerto**Órgano.....
Tejido.....
Célula.....
Producto relacionado.....**2.2. Número de identificación**

(referencia o nº de lote)

3. Descripción del incidente						
3.1 Fecha de detección del incidente: _____ / _____ / _____						
3.2 Tipo de incidente. Descripción:						
3.3 Clasificación del incidente:						
FASE EN LA QUE OCURRE EL INCIDENTE	CAUSA DEL INCIDENTE					
	Déficit de documentación	Déficit de identificación	Fallo de equipamiento	Fallo de material	Error humano	Otros (especificar)
Selección del donante						
Extracción						
Pruebas de laboratorio						
Transporte						
Procesamiento						
Almacenamiento						
Distribución						
Otros (especificar):						

4. Análisis. Acciones correctivas y preventivas
4.1 Investigación y conclusiones
4.2 Descripción de las medidas puestas en marcha
4.3 Fecha de información a la Coordinación Autonómica: _____ / _____ / _____

Fecha y firma de la persona que cumplimenta esta ficha

**FICHA DE BIOVIGILANCIA:
REACCIONES ADVERSAS**

Definición de reacción adversa grave: respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, discapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad o que las prolongue.

CENTRO QUE DECLARA**Fecha de la declaración****COMUNIDAD AUTÓNOMA**

-----/-----/-----

1. Persona que notifica**1.1 Identidad del coordinador de trasplantes**Nombre
Apellidos**1.2 Datos del coordinador de trasplantes**Teléfono
Fax
Email
Dirección**1. Tejido, células, órgano u otro producto relacionado implicado****2.1 Naturaleza del injerto o del producto puesto en contacto con el injerto**Órgano.....
Tejido.....
Célula.....
Producto relacionado.....**2.2. Número de identificación**

(referencia o nº de lote)

3. Paciente afectado (receptor o donante)	
3.1 Donante (Código de identificación)	
3.1.1 Tipo de Donante: Autólogo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
3.1.2 Sexo: <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M	3.1.3 Fecha de nacimiento : __/__/__
3.1.4 Fecha de extracción: __/__/__	3.1.5 Hospital extractor
3.2 Receptor (Código de identificación)	
3.2.1 Sexo: <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M	3.2.2 Fecha de nacimiento ____/____/____-
3.2.3 Fecha del trasplante: __/__/__	3.2.4 Cirujano implantador
3.2.5 Servicio Hospitalario y Hospital implantador	

4. Descripción de la reacción adversa	
4.1 Fecha de detección de la reacción: ____/____/____	
4.2 Tipo de reacción adversa (transmisión infección viral, bacteriana, parasitaria, tumor, etc.). Descripción:	
4.3 Consecuencias efectivas o posibles. Investigación y conclusiones finales.	
4.3.1 Gravedad: <input type="checkbox"/> 1 (recuperación completa) <input type="checkbox"/> 3 (secuelas mayores) <input type="checkbox"/> 2 (secuelas menores) <input type="checkbox"/> 4 (muerte)	
4.3.2 Imputabilidad: <input type="checkbox"/> NE (no evaluable)	
<input type="checkbox"/>	0 (Excluida)
<input type="checkbox"/>	1 (Improbable)
<input type="checkbox"/>	2 (Posible)
<input type="checkbox"/>	3 (Probable)
<input type="checkbox"/>	4 (Cierta)

5. Acciones correctivas y preventivas

5.1 Descripción de las medidas puestas en marcha

5.2 Otros coordinadores de trasplantes informados: NO SI (Precisar)5.3 Otros responsables informados: NO SI (Precisar)5.4 Otros equipos de trasplante informados: NO SI (Precisar)

5.5 Fecha de información a la Coordinación Autonómica: ____/____/____

Fecha y firma del Coordinador que cumplimenta esta ficha

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

6277 *Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.*

El Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, define como «medicamento de terapia avanzada» a los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Por su parte, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico nacional las disposiciones de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, define «medicamento de uso humano» como: «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos 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».

Al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, se ha considerado que los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación sin olvidar la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada y sin menoscabo de las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. Esta regulación alcanza a un número reducido de medicamentos, y no afecta a la regulación de los ensayos clínicos que se rige por su propia normativa y está abierta a los cambios que el progreso del conocimiento científico imponga sobre este tipo de productos.

Al respecto, el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, modificó el artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, añadiendo el punto 7, 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 institución 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. Este tipo de medicamentos queda sujeto a la autorización por las autoridades competentes del Estado miembro, quienes deberán asegurarse de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia, así como las normas de calidad específicas aplicables, son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

A su vez, la Ley 29/2006, de 26 de julio, en su artículo 47, estableció la necesidad de un desarrollo reglamentario para la aplicación de dicha ley a los medicamentos de terapia avanzada cuando, aún concurriendo en ellos las características y condiciones establecidas en las definiciones de «medicamento de terapia génica» o de «medicamento de terapia celular somática», no hubieran sido fabricados industrialmente.

Con posterioridad, el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, desarrolló los procedimientos de autorización de medicamentos, excluyendo de su ámbito de aplicación: «Los medicamentos de terapia avanzada recogidos en el artículo 47 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, tal como se definen en el punto 7 del artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano».

Recientemente se ha aprobado la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, sustituyendo por otro el texto de la parte IV del anexo I de la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, creando requisitos específicos y modificando la definición del medicamento de terapia génica y el de terapia celular somática, y estableciendo requisitos científicos y técnicos detallados para los productos de ingeniería tisular, así como para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios y para los medicamentos combinados de terapia avanzada. Esta Directiva fue incorporada al ordenamiento jurídico nacional a través de la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el anexo I del 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, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, actualizando la parte IV, del anexo I del referido real decreto.

Así, la terapia génica y la terapia celular somática, quedan definidas de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la actualización realizada por la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, a su vez la ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas quedan definidos en esa misma Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la modificación efectuada en su redacción por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Asimismo, la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, según la redacción dada por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, liga el concepto de medicamento para la ingeniería de tejidos con el no empleo de las células para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante, además del sometimiento de las células a manipulación sustancial. Las manipulaciones que se consideran no sustanciales han sido objeto de enumeración explícita en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007. La Directiva 2009/120/CE antes mencionada amplía este concepto de regular como medicamento el empleo de células en función no similar, a la terapia celular somática. Todo ello se ha incorporado al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, a través de la modificación efectuada en su anexo I por la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo.

Hasta llegar a la actual normativa europea y española, 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, en este ámbito, la consolidación de las definiciones y procedimientos de las recientes regulaciones y esta situación de estabilidad actual permite una aproximación regulatoria que defina las normas para la autorización de estos productos.

Algunos de estos productos, que en su día no se consideraron medicamentos, se encuentran en situación de uso en la práctica en algunas instituciones hospitalarias, y deberán, de acuerdo con las nuevas regulaciones antes mencionadas, obtener una

autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo establecido en la disposición transitoria única de este real decreto. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales.

En virtud de todo lo anterior, este real decreto tiene como objeto regular los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como, establecer los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.

A su vez, se procede a regular la aplicación de este real decreto a las autorizaciones especiales, concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con carácter excepcional, de acuerdo con lo previsto en el artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad directa.

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución y se adopta en desarrollo del artículo 47, apartado 3, y de la disposición final quinta de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Finalmente, en el proceso de elaboración de este real decreto se han consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las Ciudades de Ceuta y Melilla, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y a su Comité Consultivo, a la Agencia Española de Protección de Datos, así como a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 13 de junio de 2014,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

En aplicación de lo dispuesto en el artículo 47.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, este real decreto establece los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada y fabricación no industrial excluidos de la regulación del 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, para poder ser autorizado su uso.

Este real decreto es de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución 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, según definición del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Medicamentos de terapia avanzada: cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

a) Medicamento de terapia génica, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

b) Medicamento de terapia celular somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

c) Producto de ingeniería tisular, tal como se define en el artículo 2.1.b) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

d) Medicamento combinado de terapia avanzada, tal como lo define el artículo 2.1.d) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

2. Medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado: aquellos medicamentos de terapia avanzada para los que se demuestre que se han estado utilizando de un modo regular en una institución hospitalaria concreta antes de la entrada en vigor de este real decreto. Este uso no se refiere a su utilización en un ensayo clínico o en un uso compasivo.

Artículo 3. *Carácter de la autorización de uso.*

1. La autorización de uso obtenida según lo dispuesto por este real decreto permitirá la utilización del medicamento en el ámbito y con las condiciones que se especifiquen en la propia autorización, la cual acreditará, así mismo, que el medicamento autorizado satisface las garantías exigibles referentes a su calidad, seguridad, eficacia, identificación e información, tal como se establece en el artículo 3.2.a) del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

2. Este medicamento no podrá utilizarse fuera del marco de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso del mismo, ni podrá ser exportado.

3. La autorización de uso no podrá ser enajenada.

4. Las autorizaciones concedidas constarán en una base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios accesible a las comunidades autónomas, a las Mutualidades de Funcionarios y al público en general.

CAPÍTULO II

Autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada

Artículo 4. *Requisitos del solicitante de una autorización de uso.*

El solicitante de la autorización de uso deberá ser el director gerente, u homólogo a éste, de la institución hospitalaria en la que se utilice el medicamento o, en su caso, la persona en quien éste delegue. Éste actuará como responsable del producto, aunque el titular de la autorización de uso del medicamento será la institución hospitalaria.

Artículo 5. *Solicitudes de autorización de uso.*

1. La solicitud deberá comprender los datos y documentos siguientes:

a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante, DNI/NIE o CIF;

b) nombre del medicamento;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y su equivalencia con la denominación oficial española (DOE), cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores;

d) evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;

e) descripción del modo de fabricación, incluso aunque el proceso de fabricación pueda realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, en cuyo caso, además se deberá informar de la existencia de acuerdos legales entre la institución hospitalaria solicitante de la autorización y las entidades fabricantes;

f) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;

g) posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;

h) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;

i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

j) resultado de las pruebas:

1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).

2.º Preclínicas (toxicológicas y farmacológicas).

3.º Clínicas.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos, que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización. Estos informes han de ser elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias, avaladas en un currículum que se acompañará al informe;

k) una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y, cuando corresponda, del plan de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear;

l) una declaración del solicitante según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los principios éticos y normas de buena práctica clínica previstos en la normativa vigente por la que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos;

m) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con el anexo II del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, una maqueta del diseño y contenido del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los ciudadanos;

n) documento acreditativo de que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos;

ñ) documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en España, o en un tercer país.

2. Las solicitudes de autorización de uso se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Asimismo y conforme a lo previsto en la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos, las solicitudes podrán presentarse por vía o medios electrónicos.

3. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Este modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La solicitud se presentará en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá admitir que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

5. Las solicitudes de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada regidas por este real decreto estarán exentas del pago de tasas de acuerdo con lo previsto en el artículo 109.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Artículo 6. *Documentación sobre la fabricación del medicamento.*

La obtención de las células y su administración en la institución hospitalaria titular de la autorización de uso del medicamento deberá estar descrita en la solicitud de autorización de uso, incluso aunque el proceso de fabricación pueda realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, de acuerdo con lo previsto en el artículo 5.1.e). En cualquier caso, el fabricante deberá cumplir las exigencias generales que se establecen para dichos establecimientos en la fabricación de medicamentos.

Artículo 7. *Identificación del medicamento, garantías de información y material de acondicionamiento.*

1. El nombre del medicamento deberá incluir, de forma general, la identificación del producto junto al nombre de la institución hospitalaria titular.

2. El material de acondicionamiento se atenderá a lo establecido en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, salvo en aquellos aspectos que sean aceptados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, durante el proceso de autorización y que hayan sido excluidos con el soporte de un análisis de riesgo que realizará y presentará el solicitante, y que tendrá que ser aprobado por la AEMPS.

3. Todo medicamento de terapia avanzada, incluidos aquellos de uso consolidado, irá acompañado de la suficiente información dirigida al paciente o usuario. Dicha información formará parte de la autorización de uso y deberá ser legible y clara, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica. Esta información se podrá adaptar a las particularidades que concurren en un tratamiento específico con medicamentos de terapia avanzada.

Como norma general, el documento de información destinado al paciente deberá formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de terapia avanzada.

Artículo 8. *Cumplimiento de Normas de correcta fabricación.*

La fabricación de los medicamentos para los que se solicita la autorización de uso deberá cumplir con los aspectos de Normas de Correcta Fabricación (NCF) en lo que les sea de aplicación siguiendo las instrucciones que a tal efecto sean dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con el estado del conocimiento científico en la materia.

Artículo 9. *Procedimiento de autorización.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable y la identificación del expediente, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de diez días, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de medicamentos de terapia avanzada y fabricación no industrial será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.

4. Finalizada la instrucción del procedimiento, se dictará resolución motivada por la persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que se notificará al interesado. Esta resolución pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.

5. Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento, sin haberse notificado ésta, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud.

6. El contenido de la resolución de autorización de uso contendrá aquella información que resulte adecuada al tipo de medicamento y que será valorada durante el proceso de evaluación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 10. *Validez y renovación de la autorización.*

1. La autorización tiene una validez inicial de tres años y podrá ser renovada periódicamente.

2. El procedimiento de renovación se iniciará a instancia del titular de la autorización presentando, de acuerdo con lo previsto en el artículo 5.2, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un compromiso de continuación de la actividad acompañado de la documentación referida en los artículos 12 y 13. La presentación del referido compromiso tendrá lugar entre 60 y 30 días antes de que transcurran tres años desde que fue autorizado el uso del producto.

3. La autorización se entenderá renovada si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no emite objeciones en el plazo de 30 días naturales desde la presentación de la solicitud mencionada en el apartado anterior. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá una notificación que acredite la renovación.

4. Las renovaciones de la autorización tendrán una validez de cinco años.

5. La autorización quedará extinguida si no se presenta la solicitud de renovación dentro del plazo establecido en el apartado 2.

CAPÍTULO III

Seguimiento de la autorización

Artículo 11. *Trazabilidad.*

1. El titular de la autorización de uso establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el almacenamiento, o cualquier actuación relativa a éstos y que permita así mismo la trazabilidad hasta el paciente, de acuerdo con lo establecido en el artículo 15 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Con el fin de garantizar la trazabilidad de los medicamentos cuyo uso haya sido autorizado en virtud de este real decreto, se estará a lo dispuesto en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, y en su caso, en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

2. La institución hospitalaria deberá conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento durante al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

En el supuesto de que la citada institución hospitalaria cesara en su actividad, estos datos de trazabilidad se transferirán a la institución hospitalaria que mantenga la actividad o, en el caso de que no exista entidad jurídica que mantenga la misma, los datos se transferirán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a la Administración Sanitaria de la que dependiera la institución hospitalaria.

Artículo 12. *Farmacovigilancia.*

1. La responsabilidad de la farmacovigilancia será de la institución hospitalaria titular de la autorización de uso, debiendo ésta comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde tenga su sede, el nombre del responsable de esta actividad.

2. La institución hospitalaria titular de la autorización de uso deberá disponer de un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas, que serán comunicadas lo más rápidamente posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, mediante cualquiera de las vías que éste ponga a su disposición.

3. Asimismo se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los informes periódicos de seguridad requeridos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar en cualquier momento un plan de gestión de riesgos. El plan de gestión de riesgos es el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir, o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento incluida la efectividad de dichas actividades e intervenciones.

Artículo 13. *Informe anual.*

Los titulares de estos medicamentos deberán presentar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un informe anual en el que constará el número de ejemplares y, en su caso, de lotes de cada uno de los medicamentos de terapia avanzada de los que son titulares. El informe anual se presentará transcurrido un año desde la fecha correspondiente a la resolución de autorización de uso. Así mismo deberán comunicar en el informe los incidentes de producción que pudieran haber acaecido durante ese periodo.

Artículo 14. *Situaciones excepcionales.*

En situaciones excepcionales se podrá autorizar el uso del medicamento por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando se considere necesario para atender requerimientos especiales, siendo destinado para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad

directa, de acuerdo con lo previsto en el artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. En estos casos se velará por el cumplimiento de lo regulado en este real decreto, en especial en todo lo referente a la calidad, eficacia, seguridad, trazabilidad, identificación e información del medicamento de terapia avanzada.

Disposición adicional única. *Ciudades de Ceuta y Melilla.*

Las referencias hechas a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas se entenderán realizadas también a las Ciudades de Ceuta y Melilla, en el marco de sus competencias.

Disposición transitoria única. *Plazo para la adaptación de los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado.*

1. Los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado podrán provisionalmente mantener su uso, siempre que en el plazo de cuatro meses a partir de la entrada en vigor de este real decreto, los responsables de los mismos presenten una comunicación de la intención de presentar una solicitud de autorización de uso de medicamentos ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo regulado en este real decreto. Para ello se utilizará un formulario que contendrá la información que se recoge en el anexo.

2. Los medicamentos de terapia avanzada acogidos a la presente disposición transitoria cuyos responsables no hayan presentado el formulario con la información contenida en el anexo ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de cuatro meses desde la entrada en vigor de este real decreto, no podrán ser usados a partir de dicha fecha, salvo cuando estén siendo utilizados en el contexto de ensayos clínicos que cuenten con la correspondiente autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará un calendario para que los responsables de los medicamentos acogidos a la presente disposición transitoria presenten la solicitud de autorización con la documentación correspondiente. No obstante, esta presentación no se podrá exigir antes de transcurridos dos meses desde la comunicación ni podrá ser realizada una vez transcurridos seis meses desde la misma.

4. La documentación general de dichas solicitudes se atenderá a lo contemplado en el artículo 5.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Régimen supletorio.*

En lo no previsto en este real decreto se aplicará lo dispuesto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, y en la normativa vigente en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Disposición final tercera. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto, así como para actualizar su anexo conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 13 de junio de 2014.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,
ANA MATO ADROVER

ANEXO

Información requerida en la comunicación de la intención de presentar una solicitud de autorización de uso para «medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado»

1. Datos del solicitante, incluyendo nombre del titular, entidad, persona física responsable, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
2. Nombre de la terapia avanzada.
3. Tipo de terapia avanzada (medicamento de terapia celular somática, medicamento de terapia génica, medicamento de ingeniería de tejidos o medicamento combinado de terapia avanzada).
4. Enfermedad o enfermedades tratadas, listando todas las indicaciones para las que se pretende obtener una autorización de uso.
5. Descripción del proceso de fabricación, describiendo brevemente los elementos clave de dicho proceso.
6. Información sobre situaciones de riesgo especial, si el solicitante considera que alguno de los reactivos pueda tener algunos factores de riesgo, por ejemplo hemoderivado, producto de origen biológico u otro.
7. Información sobre el proceso de obtención, producción y administración, y en particular si se trata de una solicitud única o no similar a la autorizada para otra institución hospitalaria, o si es similar a otra ya autorizada para otra institución hospitalaria.
8. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada similar a otro ya autorizado para otra institución hospitalaria, deberá explicarse cuál es la relación con éste.
9. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada único o no similar al autorizado para otra institución hospitalaria, deberán identificarse las principales publicaciones del grupo que la sustenta.
10. Instalación donde se produce el medicamento, incluyendo entidad, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
11. Responsable de la instalación donde se produce el medicamento, incluyendo nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
12. Información sobre la inspección de la instalación de fabricación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, incluyendo la fecha de inspección y su resultado.
13. Documentos anexos, como la certificación de Normas de Correcta Fabricación (NCF), publicaciones y otros.
14. En el caso de utilización de un producto sanitario se deberá identificar el mismo de un modo preciso.

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

6277 *Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.*

El Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, define como «medicamento de terapia avanzada» a los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Por su parte, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico nacional las disposiciones de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, define «medicamento de uso humano» como: «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos 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».

Al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, se ha considerado que los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación sin olvidar la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada y sin menoscabo de las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. Esta regulación alcanza a un número reducido de medicamentos, y no afecta a la regulación de los ensayos clínicos que se rige por su propia normativa y está abierta a los cambios que el progreso del conocimiento científico imponga sobre este tipo de productos.

Al respecto, el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, modificó el artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, añadiendo el punto 7, 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 institución 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. Este tipo de medicamentos queda sujeto a la autorización por las autoridades competentes del Estado miembro, quienes deberán asegurarse de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia, así como las normas de calidad específicas aplicables, son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

A su vez, la Ley 29/2006, de 26 de julio, en su artículo 47, estableció la necesidad de un desarrollo reglamentario para la aplicación de dicha ley a los medicamentos de terapia avanzada cuando, aún concurriendo en ellos las características y condiciones establecidas en las definiciones de «medicamento de terapia génica» o de «medicamento de terapia celular somática», no hubieran sido fabricados industrialmente.

Con posterioridad, el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, desarrolló los procedimientos de autorización de medicamentos, excluyendo de su ámbito de aplicación: «Los medicamentos de terapia avanzada recogidos en el artículo 47 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, tal como se definen en el punto 7 del artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano».

Recientemente se ha aprobado la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, sustituyendo por otro el texto de la parte IV del anexo I de la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, creando requisitos específicos y modificando la definición del medicamento de terapia génica y el de terapia celular somática, y estableciendo requisitos científicos y técnicos detallados para los productos de ingeniería tisular, así como para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios y para los medicamentos combinados de terapia avanzada. Esta Directiva fue incorporada al ordenamiento jurídico nacional a través de la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el anexo I del 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, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, actualizando la parte IV, del anexo I del referido real decreto.

Así, la terapia génica y la terapia celular somática, quedan definidas de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la actualización realizada por la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, a su vez la ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas quedan definidos en esa misma Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, tras la modificación efectuada en su redacción por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Asimismo, la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, según la redacción dada por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, liga el concepto de medicamento para la ingeniería de tejidos con el no empleo de las células para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante, además del sometimiento de las células a manipulación sustancial. Las manipulaciones que se consideran no sustanciales han sido objeto de enumeración explícita en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007. La Directiva 2009/120/CE antes mencionada amplía este concepto de regular como medicamento el empleo de células en función no similar, a la terapia celular somática. Todo ello se ha incorporado al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, a través de la modificación efectuada en su anexo I por la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo.

Hasta llegar a la actual normativa europea y española, 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, en este ámbito, la consolidación de las definiciones y procedimientos de las recientes regulaciones y esta situación de estabilidad actual permite una aproximación regulatoria que defina las normas para la autorización de estos productos.

Algunos de estos productos, que en su día no se consideraron medicamentos, se encuentran en situación de uso en la práctica en algunas instituciones hospitalarias, y deberán, de acuerdo con las nuevas regulaciones antes mencionadas, obtener una

autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo establecido en la disposición transitoria única de este real decreto. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales.

En virtud de todo lo anterior, este real decreto tiene como objeto regular los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como, establecer los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.

A su vez, se procede a regular la aplicación de este real decreto a las autorizaciones especiales, concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con carácter excepcional, de acuerdo con lo previsto en el artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad directa.

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución y se adopta en desarrollo del artículo 47, apartado 3, y de la disposición final quinta de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Finalmente, en el proceso de elaboración de este real decreto se han consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las Ciudades de Ceuta y Melilla, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y a su Comité Consultivo, a la Agencia Española de Protección de Datos, así como a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 13 de junio de 2014,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

En aplicación de lo dispuesto en el artículo 47.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, este real decreto establece los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada y fabricación no industrial excluidos de la regulación del 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, para poder ser autorizado su uso.

Este real decreto es de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución 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, según definición del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Medicamentos de terapia avanzada: cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

a) Medicamento de terapia génica, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

b) Medicamento de terapia celular somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

c) Producto de ingeniería tisular, tal como se define en el artículo 2.1.b) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

d) Medicamento combinado de terapia avanzada, tal como lo define el artículo 2.1.d) del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

2. Medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado: aquellos medicamentos de terapia avanzada para los que se demuestre que se han estado utilizando de un modo regular en una institución hospitalaria concreta antes de la entrada en vigor de este real decreto. Este uso no se refiere a su utilización en un ensayo clínico o en un uso compasivo.

Artículo 3. *Carácter de la autorización de uso.*

1. La autorización de uso obtenida según lo dispuesto por este real decreto permitirá la utilización del medicamento en el ámbito y con las condiciones que se especifiquen en la propia autorización, la cual acreditará, así mismo, que el medicamento autorizado satisface las garantías exigibles referentes a su calidad, seguridad, eficacia, identificación e información, tal como se establece en el artículo 3.2.a) del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

2. Este medicamento no podrá utilizarse fuera del marco de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso del mismo, ni podrá ser exportado.

3. La autorización de uso no podrá ser enajenada.

4. Las autorizaciones concedidas constarán en una base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios accesible a las comunidades autónomas, a las Mutualidades de Funcionarios y al público en general.

CAPÍTULO II

Autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada

Artículo 4. *Requisitos del solicitante de una autorización de uso.*

El solicitante de la autorización de uso deberá ser el director gerente, u homólogo a éste, de la institución hospitalaria en la que se utilice el medicamento o, en su caso, la persona en quien éste delegue. Éste actuará como responsable del producto, aunque el titular de la autorización de uso del medicamento será la institución hospitalaria.

Artículo 5. *Solicitudes de autorización de uso.*

1. La solicitud deberá comprender los datos y documentos siguientes:

a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante, DNI/NIE o CIF;

b) nombre del medicamento;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y su equivalencia con la denominación oficial española (DOE), cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores;

d) evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;

e) descripción del modo de fabricación, incluso aunque el proceso de fabricación pueda realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, en cuyo caso, además se deberá informar de la existencia de acuerdos legales entre la institución hospitalaria solicitante de la autorización y las entidades fabricantes;

f) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;

g) posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;

h) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;

i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

j) resultado de las pruebas:

1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).

2.º Preclínicas (toxicológicas y farmacológicas).

3.º Clínicas.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos, que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización. Estos informes han de ser elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias, avaladas en un currículum que se acompañará al informe;

k) una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y, cuando corresponda, del plan de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear;

l) una declaración del solicitante según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los principios éticos y normas de buena práctica clínica previstos en la normativa vigente por la que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos;

m) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con el anexo II del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, una maqueta del diseño y contenido del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los ciudadanos;

n) documento acreditativo de que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos;

ñ) documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en España, o en un tercer país.

2. Las solicitudes de autorización de uso se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Asimismo y conforme a lo previsto en la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos, las solicitudes podrán presentarse por vía o medios electrónicos.

3. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Este modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La solicitud se presentará en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá admitir que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

5. Las solicitudes de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada regidas por este real decreto estarán exentas del pago de tasas de acuerdo con lo previsto en el artículo 109.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Artículo 6. *Documentación sobre la fabricación del medicamento.*

La obtención de las células y su administración en la institución hospitalaria titular de la autorización de uso del medicamento deberá estar descrita en la solicitud de autorización de uso, incluso aunque el proceso de fabricación pueda realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, de acuerdo con lo previsto en el artículo 5.1.e). En cualquier caso, el fabricante deberá cumplir las exigencias generales que se establecen para dichos establecimientos en la fabricación de medicamentos.

Artículo 7. *Identificación del medicamento, garantías de información y material de acondicionamiento.*

1. El nombre del medicamento deberá incluir, de forma general, la identificación del producto junto al nombre de la institución hospitalaria titular.

2. El material de acondicionamiento se atenderá a lo establecido en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, salvo en aquellos aspectos que sean aceptados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, durante el proceso de autorización y que hayan sido excluidos con el soporte de un análisis de riesgo que realizará y presentará el solicitante, y que tendrá que ser aprobado por la AEMPS.

3. Todo medicamento de terapia avanzada, incluidos aquellos de uso consolidado, irá acompañado de la suficiente información dirigida al paciente o usuario. Dicha información formará parte de la autorización de uso y deberá ser legible y clara, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica. Esta información se podrá adaptar a las particularidades que concurren en un tratamiento específico con medicamentos de terapia avanzada.

Como norma general, el documento de información destinado al paciente deberá formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de terapia avanzada.

Artículo 8. *Cumplimiento de Normas de correcta fabricación.*

La fabricación de los medicamentos para los que se solicita la autorización de uso deberá cumplir con los aspectos de Normas de Correcta Fabricación (NCF) en lo que les sea de aplicación siguiendo las instrucciones que a tal efecto sean dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con el estado del conocimiento científico en la materia.

Artículo 9. *Procedimiento de autorización.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable y la identificación del expediente, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de diez días, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de medicamentos de terapia avanzada y fabricación no industrial será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.

4. Finalizada la instrucción del procedimiento, se dictará resolución motivada por la persona titular de la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que se notificará al interesado. Esta resolución pondrá fin a la vía administrativa, por lo que el interesado podrá interponer recurso potestativo de reposición de acuerdo con lo establecido en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, de la Jurisdicción Contencioso-administrativa.

5. Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento, sin haberse notificado ésta, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud.

6. El contenido de la resolución de autorización de uso contendrá aquella información que resulte adecuada al tipo de medicamento y que será valorada durante el proceso de evaluación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 10. *Validez y renovación de la autorización.*

1. La autorización tiene una validez inicial de tres años y podrá ser renovada periódicamente.

2. El procedimiento de renovación se iniciará a instancia del titular de la autorización presentando, de acuerdo con lo previsto en el artículo 5.2, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un compromiso de continuación de la actividad acompañado de la documentación referida en los artículos 12 y 13. La presentación del referido compromiso tendrá lugar entre 60 y 30 días antes de que transcurran tres años desde que fue autorizado el uso del producto.

3. La autorización se entenderá renovada si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no emite objeciones en el plazo de 30 días naturales desde la presentación de la solicitud mencionada en el apartado anterior. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá una notificación que acredite la renovación.

4. Las renovaciones de la autorización tendrán una validez de cinco años.

5. La autorización quedará extinguida si no se presenta la solicitud de renovación dentro del plazo establecido en el apartado 2.

CAPÍTULO III

Seguimiento de la autorización

Artículo 11. *Trazabilidad.*

1. El titular de la autorización de uso establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el almacenamiento, o cualquier actuación relativa a éstos y que permita así mismo la trazabilidad hasta el paciente, de acuerdo con lo establecido en el artículo 15 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007.

Con el fin de garantizar la trazabilidad de los medicamentos cuyo uso haya sido autorizado en virtud de este real decreto, se estará a lo dispuesto en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, y en su caso, en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

2. La institución hospitalaria deberá conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento durante al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

En el supuesto de que la citada institución hospitalaria cesara en su actividad, estos datos de trazabilidad se transferirán a la institución hospitalaria que mantenga la actividad o, en el caso de que no exista entidad jurídica que mantenga la misma, los datos se transferirán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a la Administración Sanitaria de la que dependiera la institución hospitalaria.

Artículo 12. *Farmacovigilancia.*

1. La responsabilidad de la farmacovigilancia será de la institución hospitalaria titular de la autorización de uso, debiendo ésta comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde tenga su sede, el nombre del responsable de esta actividad.

2. La institución hospitalaria titular de la autorización de uso deberá disponer de un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas, que serán comunicadas lo más rápidamente posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, mediante cualquiera de las vías que éste ponga a su disposición.

3. Asimismo se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los informes periódicos de seguridad requeridos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar en cualquier momento un plan de gestión de riesgos. El plan de gestión de riesgos es el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir, o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento incluida la efectividad de dichas actividades e intervenciones.

Artículo 13. *Informe anual.*

Los titulares de estos medicamentos deberán presentar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un informe anual en el que constará el número de ejemplares y, en su caso, de lotes de cada uno de los medicamentos de terapia avanzada de los que son titulares. El informe anual se presentará transcurrido un año desde la fecha correspondiente a la resolución de autorización de uso. Así mismo deberán comunicar en el informe los incidentes de producción que pudieran haber acaecido durante ese periodo.

Artículo 14. *Situaciones excepcionales.*

En situaciones excepcionales se podrá autorizar el uso del medicamento por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando se considere necesario para atender requerimientos especiales, siendo destinado para uso de un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su responsabilidad

directa, de acuerdo con lo previsto en el artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. En estos casos se velará por el cumplimiento de lo regulado en este real decreto, en especial en todo lo referente a la calidad, eficacia, seguridad, trazabilidad, identificación e información del medicamento de terapia avanzada.

Disposición adicional única. *Ciudades de Ceuta y Melilla.*

Las referencias hechas a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas se entenderán realizadas también a las Ciudades de Ceuta y Melilla, en el marco de sus competencias.

Disposición transitoria única. *Plazo para la adaptación de los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado.*

1. Los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado podrán provisionalmente mantener su uso, siempre que en el plazo de cuatro meses a partir de la entrada en vigor de este real decreto, los responsables de los mismos presenten una comunicación de la intención de presentar una solicitud de autorización de uso de medicamentos ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo regulado en este real decreto. Para ello se utilizará un formulario que contendrá la información que se recoge en el anexo.

2. Los medicamentos de terapia avanzada acogidos a la presente disposición transitoria cuyos responsables no hayan presentado el formulario con la información contenida en el anexo ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de cuatro meses desde la entrada en vigor de este real decreto, no podrán ser usados a partir de dicha fecha, salvo cuando estén siendo utilizados en el contexto de ensayos clínicos que cuenten con la correspondiente autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará un calendario para que los responsables de los medicamentos acogidos a la presente disposición transitoria presenten la solicitud de autorización con la documentación correspondiente. No obstante, esta presentación no se podrá exigir antes de transcurridos dos meses desde la comunicación ni podrá ser realizada una vez transcurridos seis meses desde la misma.

4. La documentación general de dichas solicitudes se atenderá a lo contemplado en el artículo 5.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Régimen supletorio.*

En lo no previsto en este real decreto se aplicará lo dispuesto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, y en la normativa vigente en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Disposición final tercera. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto, así como para actualizar su anexo conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 13 de junio de 2014.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,
ANA MATO ADROVER

ANEXO

Información requerida en la comunicación de la intención de presentar una solicitud de autorización de uso para «medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado»

1. Datos del solicitante, incluyendo nombre del titular, entidad, persona física responsable, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
2. Nombre de la terapia avanzada.
3. Tipo de terapia avanzada (medicamento de terapia celular somática, medicamento de terapia génica, medicamento de ingeniería de tejidos o medicamento combinado de terapia avanzada).
4. Enfermedad o enfermedades tratadas, listando todas las indicaciones para las que se pretende obtener una autorización de uso.
5. Descripción del proceso de fabricación, describiendo brevemente los elementos clave de dicho proceso.
6. Información sobre situaciones de riesgo especial, si el solicitante considera que alguno de los reactivos pueda tener algunos factores de riesgo, por ejemplo hemoderivado, producto de origen biológico u otro.
7. Información sobre el proceso de obtención, producción y administración, y en particular si se trata de una solicitud única o no similar a la autorizada para otra institución hospitalaria, o si es similar a otra ya autorizada para otra institución hospitalaria.
8. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada similar a otro ya autorizado para otra institución hospitalaria, deberá explicarse cuál es la relación con éste.
9. En el caso de tratarse de una solicitud para un medicamento de terapia avanzada único o no similar al autorizado para otra institución hospitalaria, deberán identificarse las principales publicaciones del grupo que la sustenta.
10. Instalación donde se produce el medicamento, incluyendo entidad, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
11. Responsable de la instalación donde se produce el medicamento, incluyendo nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico.
12. Información sobre la inspección de la instalación de fabricación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, incluyendo la fecha de inspección y su resultado.
13. Documentos anexos, como la certificación de Normas de Correcta Fabricación (NCF), publicaciones y otros.
14. En el caso de utilización de un producto sanitario se deberá identificar el mismo de un modo preciso.



La resolución ha sido aprobada en la XII reunión de la Red y el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante, celebrada en Ecuador

España impulsa la ‘Resolución de Quito’, contra el turismo de células madre para trasplante y su uso sin evidencia demostrada

- La iniciativa, aprobada a propuesta española, es una respuesta unánime a la preocupación de todos los países iberoamericanos por el aumento del uso fraudulento de la terapia celular y la publicidad engañosa en los últimos años
- La ‘Resolución de Quito’ incluye el compromiso de todos los países iberoamericanos para establecer un marco jurídico que regule las actividades en esta materia
- También intensificarán la información a los ciudadanos sobre la evidencia científica actual en el uso de este tipo de terapias
- En la reunión han participado representantes de todos los países iberoamericanos y de las sociedades científicas más importantes relacionadas con la donación y el trasplante
- La donación de órganos en Iberoamérica ha aumentado un 41% en los últimos 5 años, según los datos del Registro Mundial de Trasplantes, que gestiona la ONT

30 de octubre de 2012. – España ha vuelto a demostrar, su liderazgo en Iberoamérica en materia de donación y trasplante. Así se ha puesto de manifiesto en la XII reunión de la Red y el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes, que acaba de celebrarse en Ecuador, donde se ha

aprobado por **unanimidad** la **'Resolución de Quito'**, **contra el turismo de células madre para trasplante y su uso sin evidencia demostrada.**

En la reunión han participado representantes de los 21 países (*Ver anexo 1*) que integran la Red y el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante, así como las sociedades científicas y organismos más importantes en este campo (Sociedad Internacional de Trasplantes, Organización Panamericana de la Salud, Sociedad Iberoamericana de Trasplantes, Sociedad de Trasplantes de América Latina y El Caribe y Asociación Iberoamericana de Bancos y Tejidos).

La **'Resolución de Quito'** es una propuesta española, redactada por expertos de la ONT. Surge como respuesta a la creciente preocupación entre los países iberoamericanos por el incremento en los últimos años del uso fraudulento de la terapia celular, con el consiguiente riesgo para la seguridad de los pacientes.

La iniciativa **condena la compra, el tráfico y el turismo de células madre para trasplante**, reconoce **la necesidad de combatir la publicidad engañosa**, que presenta estas prácticas como 'remedios milagrosos' o como terapias consolidadas, aunque estas se encuentren en fase de investigación, y asume la falta de mecanismos de regulación y control que existen en muchos países de la región.

También recoge la necesidad de **aunar esfuerzos** 'supranacionales' para **impedir el establecimiento de redes internacionales delictivas en cualquiera de los países iberoamericanos**, y de armonizar los marcos legales que regulen estas prácticas, con el fin de proteger la dignidad y la seguridad tanto de los donantes como de los pacientes receptores.

COMPROMISOS

Para luchar contra esta lacra, los países que integran la Red y el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante, han **aprobado establecer una serie de medidas, recogidas en la 'Resolución de Quito'**, entre las que destacan las siguientes:

- **No utilizar células madre con fines terapéuticos, mientras no se demuestre evidencia científica de su beneficio**
- Establecer un **marco jurídico en todos los estados**, que regule este tipo de actividades
- Los centros que realicen terapia celular tendrán que ser **autorizados previamente** por las autoridades sanitarias de cada país, que se encargarán de su vigilancia y control

- Incluir en las normativas que regulen la terapia celular **medias sancionadoras en caso de fraude**, como el cierre de clínicas y medidas administrativas, penales o civiles contra los implicados
- **Intensificar la información sobre la evidencia científica actual** en el uso de la terapia celular y sobre el riesgo de la publicidad engañosa.

Además de la terapia celular, en la reunión también se han aprobado una serie de recomendaciones para mejorar la gestión de los distintos organismos de coordinación de donación y trasplante que existen en cada uno de los países iberoamericanos, las políticas de comunicación, y una guía para auditar establecimientos de tejidos.

El encuentro finalizó con la relección de **España**, y en representación de nuestro país, **el director de la ONT**, Rafael Matesanz, como **presidente** de la Red y del Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante durante los próximos dos años.

AUMENTAR LOS TRASPLANTES EN IBEROAMERICA

La Red y el Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante es una iniciativa española, aprobada en la cumbre Iberoamericana de Jefes de Estado y de Gobierno celebrada en Granada en 2005. Surgió con el objetivo de mejorar la tasa de donación y trasplantes en los países iberoamericanos de habla hispana y portuguesa. Su puesta en marcha ha permitido crear el Registro Iberoamericano de Donación y Trasplante y sobre todo, mejorar el acceso de los ciudadanos iberoamericanos a este tipo de terapias, siguiendo el modelo español de trasplantes.

Desde la creación de este organismo, Iberoamérica es la única región del mundo donde crecen los trasplantes. Según el Registro Mundial de Trasplantes, que gestiona la ONT por delegación de la OMS, el número de donantes ha aumentado en un 41% en los últimos 5 años.

El programa 'Alianza' de formación de profesionales iberoamericanos en coordinación de trasplantes es otra de las actividades que se derivan la creación de la Red y el Consejo Iberoamericano. Desde su puesta en marcha en 2005, se han formado en nuestro país más de 300 profesionales iberoamericanos, que han sido los encargados de exportar a sus distintos países de origen el modelo español de donación y trasplante de órganos.

ANEXO 1.- Países integrados en la Red/ Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante, presentes en la reunión de Quito : Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.



Nota informativa

Advertencia sobre la oferta de tratamientos no autorizados basados en el uso de células madre

16 de abril de 2010

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tiene conocimiento de la oferta directa a ciudadanos y pacientes de diferentes tratamientos basados en la manipulación de células madre y postulados para un amplio espectro de enfermedades, en general enfermedades graves y crónicas. Todas las agencias nacionales europeas comparten la preocupación por este hecho y ello ha llevado a que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) haga pública una nota ([Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells, EMA/763463/2009](#)) en la que se alerta de la oferta a pacientes de medicamentos con células madre no regulados.

La AEMPS quiere trasladar esta preocupación a la población y hacer públicas las siguientes consideraciones para permitir una mejor valoración a la hora de considerar tales prácticas:

- 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 tanto, su desarrollo, autorización y utilización debe realizarse de acuerdo con las normas establecidas para el resto de los medicamentos.
- 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 –fuera de las modalidades que se detallan a continuación- es ilegal.
- Al igual que ocurre con otros medicamentos, existen modalidades por las que se puede acceder a un tratamiento con células madre antes de la autorización para su comercialización. Estas modalidades son la participación en ensayos clínicos o el acceso a través de un uso compasivo, ambas en el marco de actividades ofertadas por médicos especialistas y centros debidamente acreditados y reguladas por la AEMPS.
- Como aspecto específico de los medicamentos de terapias avanzadas (entre los que se incluyen los tratamientos con células madre), existe la posibilidad también de utilización en el marco de lo que se conoce como “cláusula de exclusión de hospitales”, a través de la cual será posible el acceso a un



tratamiento individualizado con este tipo de terapias. Se trata también de una actividad regulada por la AEMPS y para la que no existe en la actualidad ninguna autorización de uso de células madre.

- La utilización de medicamentos basados en células madre fuera de las tres modalidades enunciadas en los puntos anteriores no está autorizada y puede, además de no tener una eficacia contrastada, suponer problemas de seguridad para los pacientes.

Por ello, la AEMPS quiere alertar a la sociedad en general, a las asociaciones de pacientes y a los profesionales sanitarios sobre los riesgos de estas prácticas fuera del marco regulado por la AEMPS y la EMA. Desde la AEMPS se hace frente de modo directo a los ofrecimientos que por vía electrónica alcanzan a la población ofertando este tipo de terapias de forma ilegal.

La AEMPS recomienda que aquellos pacientes que crean que pueden beneficiarse de un tratamiento de este tipo acudan a su médico para discutir las diferentes modalidades de acceso a este tipo de medicamentos. En España existen grupos que desarrollan este tipo de terapias en el marco de cualquiera de las modalidades reguladas con la más alta calidad y seguridad para los pacientes.

Más información en la [web de la AEMPS, sección de terapias avanzadas](#).



Madrid, 23 de mayo de 2013

ASUNTO: RESOLUCIÓN POR LA QUE SE ESTABLECE LA CLASIFICACIÓN DEL USO TERAPÉUTICO NO SUSTITUTIVO DEL PLASMA AUTÓLOGO Y SUS FRACCIONES, COMPONENTES O DERIVADOS, COMO MEDICAMENTO DE USO HUMANO PARA ATENDER NECESIDADES ESPECIALES.

La Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en ejercicio de las competencias que tiene atribuidas en el artículo 14.2 del Estatuto de esta Agencia, aprobado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”, y a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: El uso de los llamados «factores de crecimiento» u otras proteínas derivadas del uso terapéutico y no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años en muchas y diversas patologías y situaciones clínicas. De todos ellos, probablemente el que ha alcanzado un uso más extendido es el empleo de los factores de crecimiento de origen plaquetario con diferentes variantes metodológicas -comúnmente conocido como “*Plasma Rico en Plaquetas*” (PRP)-. Este uso ha sobrepasado en gran medida la capacidad de la comunidad científica para generar evidencia sobre sus beneficios, existiendo además cierta controversia sobre la consideración que deben tener estos productos.

SEGUNDO: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y un grupo de expertos externos, han elaborado conjuntamente un [informe sobre el uso del PRP](#), el cual puede ser consultado en su página web. Este informe recoge el marco del uso del PRP en España, las obligaciones que deben respetar sus fabricantes, y la información mínima que deben recibir los pacientes a quienes se les aplique.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO: Es de aplicación al presente procedimiento lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano; en el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada; en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión; y en la Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos.

SEGUNDO: Según la definición recogida en el artículo 8.a) de la Ley 29/2006, de 26 de julio, se considera *“medicamento de uso humano”* a *“toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos 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”*.

En consecuencia, atendiendo a la composición del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, el mecanismo de acción postulado así como a sus fines o indicaciones, cabe considerar la aplicación del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como un medicamento de uso humano.

TERCERO: No obstante lo anterior, al plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados no le resulta de aplicación los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial puesto que no puede ser considerado como un medicamento elaborado industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

A su vez, y de acuerdo con la definición dada por el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada, tampoco cabe considerar al plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como un medicamento de terapia avanzada.

CUARTO: Por su parte, la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre, establece, en su artículo 5, que los Estados miembros podrán, de

acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de dicha Directiva a los medicamentos elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.

A la vista de lo hasta aquí expuesto, el plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados es un medicamento de uso humano al que resulta de aplicación el artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que trasponen dicha Directiva en nuestro país.

Por ello, cabe precisar que, en la consideración del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como medicamento de uso humano, existen distintos aspectos regulatorios de estos medicamentos que le son de aplicación directa, como son:

1. Dada la propia redacción del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, el uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados debe hacerse siempre sujeto a prescripción de médicos, odontólogos o podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, no siendo susceptible de ser prescrito por otro tipo de profesionales sanitarios o no sanitarios.

El prescriptor será responsable de la elección del tipo de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto de que se trate.

2. A su vez, el uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados debe ser considerado como un medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados que, en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades competentes. Por lo tanto, deberá ser prescrito por médicos, odontólogos o podólogos con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada, y en establecimientos, centros o servicios sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo con la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas.

3. Por último, como cualquier otro medicamento sujeto a prescripción médica, queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

Por otro lado, se hace preciso señalar que, además de estos aspectos de aplicación directa al plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados en su consideración como medicamento de uso humano, será responsabilidad del prescriptor el cumplimiento de las garantías mínimas exigibles para este tipo de productos así como la

demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

Estas garantías mínimas exigibles para el uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados son:

1. Garantías mínimas de calidad en la producción, para lo cual la Agencia y las comunidades autónomas establecerán criterios comunes al respecto tomando como referencia las normas de correcta fabricación.

2. Garantías mínimas de eficacia, respecto a las cuales, dada la escasez de ensayos clínicos de calidad para poder extraer conclusiones, la Agencia en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas establecerá un listado que recogerá: aquellas condiciones en las que exista suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, aquellas en las que se haya demostrado que el beneficio/riesgo es negativo para las que se recomendará su no uso, y aquellas en las que será necesario realizar los correspondientes ensayos clínicos para aceptar dicho uso.

3. Garantías mínimas de trazabilidad, como medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas, de acuerdo con lo dispuesto en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, en lo que le resulte de aplicación, y de acuerdo, en todo caso, con el informe referenciado en el antecedente de hecho segundo.

4. Garantías mínimas de farmacovigilancia, en virtud de las cuales se deberán comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento.

5. Garantías mínimas de correcta información sobre este tipo de productos, puesto que, aunque éstos no disponen de una ficha técnica autorizada, el paciente deberá recibir antes del uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados una información mínima que garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre su eficacia en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada.

RESUELVE

Clasificar el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales.

Este uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados se deberá realizar de acuerdo con las particularidades señaladas en la presente resolución y con el contenido del [informe sobre el uso del plasma autólogo y sus fracciones](#), componentes o derivados publicado en la página web de la Agencia. Este informe complementa en su totalidad la presente resolución, formando parte indivisible de la misma.

Consecuentemente, el uso del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados no precisará de la emisión de una autorización individual de esta Agencia para cada caso concreto.

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**REGISTRO DE LA AEMPS DE CENTROS
SANITARIOS QUE REALICEN UN USO
TERAPÉUTICO NO SUSTITUTIVO DEL PLASMA
AUTÓLOGO Y SUS FRACCIONES, COMPONENTES
O DERIVADOS**

Fecha de publicación: 17 de junio de 2015

Categoría: La AEMPS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
Referencia: MUH, 16/2015

La AEMPS ha habilitado este registro para que los centros sanitarios que hagan un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados puedan comunicarle su actividad. Este registro permitirá a la AEMPS conocer la situación actual y orientar actuaciones futuras en este campo.

Con fecha de 23 de mayo de 2013 la AEMPS publicó la [Resolución por la que se establece el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como medicamento de uso humano](#), así como un [informe de la AEMPS sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas](#) (en adelante PRP, terminología utilizada para referirse a la gran variedad de productos obtenidos de manera no industrial a partir del plasma).

¿A quién va dirigido?

Como siguiente paso, la AEMPS ha preparado un registro de centros sanitarios que utilicen este medicamento. El registro está dirigido a los centros e instalaciones en los que se realice su aplicación. Este registro permitirá a la AEMPS conocer la situación actual del uso de PRP y orientar actuaciones futuras en este campo. Hasta que este registro no esté establecido, no se darán pasos adicionales.

En un futuro se prevé que solamente algunos datos básicos (nombre, tipo y uso terapéutico de los productos, así como el nombre y dirección de los centros/instalaciones de aplicación) aparezcan en un listado público en la web de la AEMPS. Este listado permitirá conocer a los profesionales y al público en general los lugares en los que se aplica este medicamento y sus usos.

Acceso al registro

Para darse de alta en este registro, cada centro o instalación dará de alta un usuario con el que el profesional responsable al que hace referencia la Resolución podrá añadir, eliminar o modificar la información aportada.

Una vez en la [página del registro](#) el acceso al mismo se realiza por medio de un usuario y una contraseña establecida por el responsable del centro o instalación.

En la primera vez que se acceda deben completarse los datos solicitados al pinchar el botón de “registro”: datos del usuario, datos de la compañía, acceso a la aplicación (ahí se debe seleccionar la opción “Centros_PRP”) y adjuntar un archivo(s) con la documentación que acredite al usuario para acceder al registro en nombre de la compañía.

Esta información llegará a la AEMPS donde tras validarse se dará de alta al usuario. De esta forma, las siguientes veces que se acceda al registro se deberá introducir el usuario, la contraseña y pinchar el botón “validar”, y así se accederá a los campos del registro en los que se introducirá la información correspondiente.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web]. Resolución por la que se establece el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como medicamento de uso humano. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf> (hipervínculo revisado el 17 de junio de 2015).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web]. informe de la AEMPS sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf> (hipervínculo revisado el 17 de junio de 2015).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web] Sede electrónica. Aplicación Registro de la AEMPS de centros sanitarios que realicen un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/registroPRP> (hipervínculo revisado el 17 de junio de 2015).