



INFORME/V1/23052013

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas

Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013

24/05/2013 y 06/08/2013: corrección de errores (ver al final).

En los últimos años se ha experimentado un notable crecimiento en el uso de los llamados «factores de crecimiento» para muchas de patologías y situaciones clínicas. De todos ellos, quizá el que ha alcanzado un uso más extendido es el empleo de los factores de crecimiento de origen plasmático con diferentes variantes metodológicas, al que nos referiremos a lo largo del documento como Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Este uso generalizado del PRP ha sobrepasado en gran medida la capacidad de la comunidad científica para generar evidencia sobre sus beneficios. Existe, además, una cierta controversia sobre la consideración que debe tener el PRP. El objetivo del presente documento es establecer el marco de 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.

INTRODUCCIÓN SOBRE EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y SUS MODALIDADES

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como los agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartilago, tendones, ligamentos, etcétera). La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que permite la homeostasis y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas (factores de crecimiento y otras citoquinas) (1-4).

La definición de PRP es muy controvertida. La única definición defendida consistentemente en la literatura, define el PRP como *un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/μL)*(1).

El PRP se puede obtener de forma manual mediante “técnica abierta” o mediante kits desechables con “técnica cerrada”. Existen al menos 16 sistemas comerciales de separación de plaquetas, y han sido descritas diversas técnicas (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera).

Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar. Al utilizar los distintos métodos se obtienen diferentes fracciones, entre las que se encuentran: Preparado Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento (PRPGF), Plasma Rico en Plaquetas (PRP), Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos (LR-PRP), Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos (LP-PRP).

Bajo la nomenclatura de PRP se engloban por tanto las diferentes fracciones, anteriormente citadas, que se pueden

obtener dependiendo del sistema empleado. Aunque se han realizado ensayos *in vitro* para determinar el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales, aún no se conoce la influencia de estas diferencias en la práctica clínica. La tabla 1 muestra de forma esquemática las diversas proteínas contenidas en el PRP.

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand+Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quininógeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)1	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-1, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y anti proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteasas serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimoquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGF-BP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glicoproteínas de membrana	αIIbβ3, αvβ3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartilago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

TABLA 1: Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un plasma rico en plaquetas (4)

CONSIDERACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDICAMENTO

La Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios definen 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»*.

De este modo, y atendiendo a la composición del plasma rico en plaquetas, el mecanismo de acción postulado así como a sus

fines o indicaciones, **cabe considerar la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano.**

Sin embargo, siendo un medicamento de uso humano, no cabe considerarlo como un medicamento de producción industrial. Tampoco cabe considerarlo como un medicamento de terapia avanzada 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.

La Directiva 2001/83/CE, 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.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera, por lo tanto, que el PRP es un medicamento de uso humano que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que transponen dicha Directiva en nuestro país.

CONSECUENCIAS DE LA CONSIDERACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDICAMENTO DE USO HUMANO

Si bien, como se ha comentado, al uso del PRP no le son de aplicación los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial, es responsabilidad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecer qué requisitos mínimos ha de cumplir el PRP como medicamento de uso humano.

El principio básico que guía la autorización de cualquier medicamento es que cumpla con las debidas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Estos principios rigen igualmente para el PRP y cualquier otro medicamento autólogo aunque será necesario, ocasionalmente, establecer normas específicas que garantizando una relación beneficio/riesgo positiva estén sin embargo ajustadas a las características del producto.

Con independencia de lo que se establece más adelante con respecto a las garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia y correcta información para el paciente, hay algunos aspectos que son de aplicación directa una vez establecida la condición de medicamento de uso humano.

En primer lugar, como cualquier otro medicamento de uso humano, y tal y como establece la legislación, es necesario establecer cuáles son las condiciones de prescripción. Dada la propia redacción del citado artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, al que se acogen este tipo de productos, el uso del PRP 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.

En segundo lugar, dadas las características de producción y aplicación del PRP, cabe considerarlo 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 en materia de inspección. En otras palabras, sólo podrán prescribirse por médicos, odontólogos o podólogos con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada y en establecimientos y centros sanitarios que estén debidamente autorizados de

acuerdo a la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas.

Y en tercer lugar, como cualquier otro medicamento sujeto a prescripción médica, queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

Cabe destacar, finalmente, que existe cierta confusión en este tipo de producto autólogo entre los mecanismos o procedimientos de producción del medicamento y el medicamento en sí mismo. A este respecto, hay que recordar que la autorización como producto sanitario –y por lo tanto el correspondiente marcado CE otorgado por un Organismo Notificado dentro de la Unión Europea– únicamente certifica un mecanismo de producción, no el producto final que es lo que tiene consideración de medicamento.

GARANTÍAS EXIGIBLES PARA LA UTILIZACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN ESPAÑA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no considera necesaria una autorización caso por caso, pero en este documento se marcan las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

Garantías de calidad

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes modalidades de producción de PRP y es necesario establecer qué garantías mínimas de calidad en la producción, ajustadas al riesgo, le son de aplicación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas establecerán criterios comunes al respecto. En todo caso, y en todas ellas, el facultativo prescriptor será el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el procesado y la obtención sea realizada por un tercero).

En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con “técnica abierta”, el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad; se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea.

En el caso de los métodos de obtención de PRP mediante kits desechables con “técnica cerrada”, el método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial, no siendo necesaria la obtención de un certificado de adecuación de las instalaciones y de las actividades de preparación efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. El kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso. La inspección por parte de las autoridades competentes se realizará en los casos en los que se estime oportuno.

Garantías de eficacia

Los campos en los que se ha aplicado el PRP son amplios, abarcando usos en odontología y cirugía máxilofacial (5,6), traumatología, medicina deportiva y reumatología (7-11), cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, cirugía vascular, neurocirugía, otorrinolaringología, urología, quemados, dermatología o cirugía torácica (12-14). Hay que ser conscientes, sin embargo, que en pocas de estas indicaciones se han realizado

ensayos clínicos de la suficiente calidad como para poder extraer conclusiones. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas, establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe evidencia de un balance beneficio riesgo favorable al uso de cada PRP, en el marco de las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, y aquellas en las que será necesario realizar los correspondientes ensayos clínicos para aceptar dicho uso. Dicho listado será público y establecerá aquellas condiciones en las que exista suficiente evidencia como para recomendar el tratamiento en uno o varios tipos de PRP, aquellas en las que se haya demostrado que el beneficio/riesgo es negativo en las que se establecerá una recomendación de no uso, y aquellas en las que sean necesarias mayores evidencias. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios anima a los investigadores a realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados para establecer niveles de evidencia adecuados en cada una de las patologías y tipos de PRP.

Garantías de trazabilidad

Aun cuando se trate de productos derivados de la sangre, del plasma y el resto de sustancias de origen humano pero de carácter autólogo, el médico prescriptor deberá adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

En el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión (15). El Anexo V de este real decreto, sobre requisitos de calidad de la sangre y los componentes sanguíneos, ha sido modificado en la Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio (16).

En la Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos (17). Mediante esta disposición se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/61/CE de la Comisión, de 30 de septiembre de 2005.

En este sentido, se le aplicará el Capítulo V sobre donación autóloga y autotransfusión del Real Decreto 1088/2005, en lo que corresponda.

Quedarán excluidas de la utilización de estos procedimientos las personas pertenecientes al grupo que se describe en el Anexo II, punto C, del Real Decreto 1088/2005, donde constan los criterios de exclusión permanente y temporal.

En cada donación deberán realizarse las pruebas analíticas que se indican en el Anexo III del Real Decreto 1088/2005, como requisitos de verificación para las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos. Estas pruebas analíticas no deberán seguir de modo obligado las normas de correcta fabricación de medicamentos, siendo suficientes las normas habituales de los laboratorios de hematología y/o análisis clínicos.

Los criterios de interpretación de las pruebas de detección de agentes infecciosos en las donaciones tendrán en cuenta lo contemplado en el Anexo IV del antes mencionado Real Decreto 1088/2005.

La aplicación del Plasma Rico en Plaquetas fuera de las condiciones establecidas en este documento solo se podrá realizar en el contexto de un ensayo clínico autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o como tratamiento individual autorizado por parte de la Agencia como uso compasivo, para lo cual deberán presentar la solicitud

correspondiente debidamente justificada, sobre la base de un análisis individual beneficio/riesgo.

Garantías de farmacovigilancia

De acuerdo con el artículo 53.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, los profesionales sanitarios tienen el deber de 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 y que pudieran haber sido causadas por medicamentos. Dada la consideración de medicamento que tiene el PRP, esta obligación es extensiva a este tipo de productos.

La notificación seguirá los cauces establecidos para cualquier otro tipo de medicamento, recordando a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas. Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la Agencia: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/S EFV-H/NRA-SEFV-H/home.htm>, así como el portal <https://www.notificaram.es/> para realizar directamente la notificación.

Garantías de información

Como se ha comentado anteriormente, el uso de cualquier medicamento está sujeto a la demostración de calidad, seguridad y eficacia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios traslada la información necesaria a usuarios y profesionales a través de la ficha técnica y el prospecto del producto.

Aunque los productos como el PRP no disponen de una ficha técnica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada. La Agencia, junto con las sociedades científicas implicadas, establecerá y publicará los criterios mínimos de información en cada una de las indicaciones y PRP revisados, tal y como se indica en el apartado de “garantías de eficacia”. Será responsabilidad del médico prescriptor garantizar que esta información mínima sea recibida por el paciente que se va a someter a un tratamiento con PRP.

Cumplimiento de los requisitos mencionados

El prescriptor será responsable de la elección del PRP en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto de que se trate, así como del cumplimiento de los requisitos expuestos anteriormente.

REFERENCIAS

1. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010; 20:98–105
2. Lozano ML. Fisiología de la hemostasia. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología*. 3ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2011. p. 517-535
3. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489–496.

4. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15.

5. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529-35.

6. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone.* 2004;34(4):665-71

7. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1648-52.

8. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, Everts P, Hamilton B, Huard J, Jenouire P, Kelberine F, Kon E, Maffulli N, Matheson G, Mei-Dan O, Menetrey J, Philippon M, Randelli P, Schamasch P, Schweltnus M, Verneq A, Verrall G. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med.* 2010;44:1072-81.

9. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:e143(1-8)

10. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:2082-91

11. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2012;28(8):1070-8.

12. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84:415-21.

13. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(7-8):741-52.

14. Anitua E, Orive G. Endogenous regenerative technology using plasma- and platelet-derived growth factors. *J Control Release.* 2012;157(3):317-20.

15. 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. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/legislacion/docs/RD_1088-2005.pdf

16. Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio, por el que se modifica el Anexo V del 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. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/28/pdfs/BOE-A-2011-12968.pdf>

17. 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. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/17/pdfs/A07010-07016.pdf>

24/05/2013: corrección de errores materiales apreciados en la misma. Con esta fecha se ha corregido el texto correspondiente al apartado de garantías de calidad, en concreto donde dice:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas establecerán criterios comunes al respecto. En todo caso, y en todas ellas, el facultativo prescriptor será el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el procesado y la obtención sea realizada por un tercero).

En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con “técnica abierta”,...

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Concepción Alonso Verduras

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Fernando Baró Pazos

Cirugía Ortopédica y Traumatología. Vicepresidente de la Sociedad Española de Traumatología del Deporte (SETRADE)

Miguel Blanquer Blanquer

Unidad de Trasplante y Terapia Celular. Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Pablo de Felipe Fernández

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

María Eugenia Fernández Santos

Bióloga, Unidad de Producción Celular del Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Grupo de Trabajo sobre Medicina Regenerativa de SETRADE.

Cristina Gómez- Chacón

Departamento de Inspección y Control de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Dulce Lopez Alañón

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

José María Moraleda

Jefe de Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Sonia Moreno López

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Nuria Prieto Santos

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Cristóbal Rodríguez Hernández

Cirugía Ortopédica y Traumatología. Presidente del Comité Científico de SETRADE

Sol Ruiz Antunez

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Francisco Salmerón García

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Mikel Sánchez Álvarez

Cirugía Ortopédica y Traumatología. Grupo de Trabajo sobre Medicina Regenerativa de SETRADE

Mariantonia Serrano Castro

Unidad de Ensayos Clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Marcos Timón Jiménez

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Marta de Vicente Albendea

Departamento de Inspección y Control de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.



06/08/2013: corrección de errores materiales apreciados en la misma. Con esta fecha se ha corregido el texto correspondiente al apartado de garantías de farmacovigilancia, en concreto donde dice:

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la Agencia: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/home.htm>, así como el portal <https://www.notificaram.es/> para realizar directamente la notificación.



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