REGLAMENTO SOHO: CALIDAD Y SEGURIDAD PARA LAS SUSTANCIAS DE ORIGEN HUMANO Y MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (MTAS)

El nuevo Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo tiene como objeto definir las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano se encuentra en vigor desde agosto de 2024, siendo agosto de 2027 el límite para su completa implantación por los estados miembros.

MIGUEL ANGEL VESGA,
Comité Científico para la Seguridad Transfusional. Dirección de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Red Española de Terapias Avanzadas (TERAV+).

CRISTINA EGUIZABAL,
Coordinadora de la Unidad de Terapias Avanzadas del Centro Vasco de Trasfusion y Tejidos Humanos (Osakidetza) y Grupo de Terapia Celular, Células Madre y Tejidos del IIS Biobizkaia. Red Española de Terapias Avanzadas (TERAV+).

Se trata de un ambicioso documento que pretende armonizar la calidad y la seguridad de estas sustancias en toda la Unión Europea. Su definición:

"sustancia de origen humano" o "SoHO": cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano del modo que sea, tanto si contiene células como si no, e independientemente de que dichas células estén vivas o no; a efectos del Reglamento, la definición de "SoHO· no incluye los órganos.

Según la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), la definición de los medicamentos de terapia avanzada (MTA) son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular), e incluyen productos de origen humano autólogo y alogénico.

Un producto elaborado a partir de celulas y tejidos humanos se considera un MTA en la UE si cumplen al menos uno de estos dos criterios:

• Manipulación sustancial: cuando las celulas y tejidos han sido sometidos a una manipulacion sustancial.

• Funcion esencial diferente: Las células y tejidos no estan destinados a utilizarse con la misma función esencial en el receptor que en el donante.

Estos MTAs su enfoque principal viene dado por la calidad farmacéutica, eficacia y seguridad clinica bajo el marco normativo, reglamento (CE) 1394/2007 y bajo estandares operativos de normas de correcta fabricación (NCF o GMPs).

Y el alcance y ámbito de aplicación del Reglamento SoHO es el que se muestra en la Figura 1:



Figura 1.

En el caso de productos regulados por otras legislaciones de la Unión Europea, como es el caso de las terapias avanzadas, su impacto viene dado por su carácter de MATERIA PRIMA para la elaboración del producto final o medicamento de terapias avanzadas (MTA). Por ello está sometido a esta regulación para todas las actividades descritas en la figura 1 hasta su distribución a la organización responsable de su fabricación.Un centro que realice una o más de las trece actividades descritas es ya una Entidad SoHO sometida a esta regulación. Si además es responsable de su procesamiento y almacenamiento, de su importación o exportación, o de su liberación, debe ser autorizado como Establecimiento SoHO por la Autoridad Competente con los condicionamientos que exige el Reglamento.

En esencia existen dos formas de conseguir SoHO como materia prima para la elaboración de un MTA:

1. Suministro a partir de uno o más establecimientos SoHO autorizados (mayoritariamente de los actuales Centros de Sangre y Tejidos). En este caso el procedimiento incluiria el tipo de relación, acciones y de elaboración de documentos similares a, por ejemplo, los actuales en vigor para la producción de medicamentos derivados plasmáticos a partir de materia prima (plasma) suministrado por el Centro de Transfusión de la Comunidad.

2. Que el propio centro elaborador obtenga la materia prima. En ese caso debe ser autorizado como establecimiento SoHO y cumplir con todos los requisitos implicados en las actividades llevadas a cabo para conseguir una materia prima segura y de calidad, de acuerdo en lo establecido en el Reglamento SoHO.

Obviamente se trata de un reglamento largo y no exento de complejidad. Sin embargo no resulta extraño para la mayoría de los Establecimientos SoHO actualmente en funcionamiento en España. En la actualidad existen, en las 17 CCAA, 20 Centros de Sangre, Tejidos y otros productos incluidos (leche materna, productos para inmunoterapia, etc) que durante las últimas décadas han estado trabajando muy alineados con la filosofía del reglamento y sus requisitos de calidad. Esto implica que el pais dispone de un número importante de expertos muy familiarizados con las exigencias de la norma y que hacen que su implantación tenga un no despreciable camino ya recorrido.

En este somero texto se señalan algunos de los conceptos más novedosos en relación a anteriores documentos normativos:

AUTORIDAD COMPETENTE (AC)

Entendida como autoridad responsable de supervisar el correcto cumplimiento del Reglamento. Lógicamente no se trata de un concepto nuevo, pero si que incorpora requerimientos para su funcionamiento hasta ahora ajenos, o no especificamente definidos en normas previas, como por ejemplo:

• "Disponer de o tener acceso a un número suficiente de miembros de personal debidamente cualificados y con experiencia, así como suficientes recursos humanos y

financieros, capacidad operativa y conocimientos técnicos para llevar a cabo de un modo eficiente y eficaz las actividades de supervisión en materia de SoHO cuya responsabilidad se les haya atribuido"

• Garantizar la independencia, la imparcialidad, la transparencia, la eficacia, la calidad, la adecuación y la coherencia de sus actividades de supervisión en materia de SoHO.

• Independencia (de cualquier entidad SoHO) e imparcialidad, sin ninguna influencia externa (política) o la interferencia de la industria.

• Instalaciones, equipos y personal cualificado e imparcial para la supervisión.

• Sistema de gestión de calidad de sus actividades de supervisión.

• Comunicación y cooperación entre las AC regionales, con la AC nacional y la Comisión Europea

Intercambio de información relevante sobre sustancias y actividades

• Cooperación con AC de otros sectores reguladores

• Registro de entidades SoHO en Plataforma SoHO de la UE

• Determinar CRITICIDAD de cada entidad SoHO

• Tramitación y Autorización / Suspensión de preparados SoHO

• Evaluación de preparados SoHO. Introducción de información en la plataforma SoHO de la UE

• Investigación de Incumplimientos

• Seguimiento de las Buenas Prácticas acordadas por la

• Junta de Coordinación SoHO (JCS)

• Cualificación de evaluadores expertos acreditados (Seguridad, calidad, eficacia) con formación específica especializada, mitigando el riesgo de conflictos de interés.

• Gestión de riesgos / monitorización de resultados clínicos

• Sistema de Autorización de importación.

• Autorización / Denegacion de establecimientos de SoHO y entidades importadoras

• Inspecciones de establecimientos SoHO rutinarias y excepcionales.

Cualificación y formación de los inspectores.

• Informes y publicaciones de los datos de actividad.

• Garantizar la trazabilidad. Código único europeo de la plataforma.

• Gestión de la vigilancia y de las alertas rápidas.

En España, para realizar estas funciones se dispone de:

1. Autoridades Nacionales (DG de Salud Pública con su División SoHO en el caso de Sangre y sus componentes y derivados y de Reproducción asistida; y ONT para Tejidos, Células, Microbiota Fecal y Leche Materna)

2. Autoridades Regionales de las CCAA. En la mayoría de los casos aún por definir, aunque es previsible que recaiga en los equipos directivos de las Consejerías de Sanidad



Figura 2.

ENTIDADES Y ESTABLECIMIENTOS SoHO

Cualquier centro que lleve a cabo una o más de las actividades descritas en la figura 1 se considera una Entidad SoHO. Debe estar registrada correctamente en la Plataforma Europea, su responsable identificado, disponer de un Sistema de Calidad funcionante y haber realizado una autoevaluación que determine su nivel de criticidad.

En el caso de los establecimientos las diferencias ya han sido comentadas (realizar al menos una de las cuatro actividades citadas: Procesamiento más almacenamiento, liberación, importación, exportación de SoHO) . Deben ser autorizados específicamente por la AC y su responsable siempre debe ser un Facultativo Médico.

Los detalles técnicos que deben se obligatoriamente seguidos en todas sus actividades son los establecidos en las Guías Técnicas periódicamente actualizadas por el EDQM del Consejo de Europa (o Guías Técnicas comprobadas de similar o superior exigencia) y por lo determinado por el ECDC en materia de transmisión de enfermedades infecciosas (ver Figura 2).

PROTECCIÓN DE DONANTES, RECEPTORES Y DESCENDENCIA DE TECNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El Reglamento SoHO, probablemente por primera vez, dedica una gran atención a la necesidad de garantizar la salud y bienestar de personas implicadas en la donación, receptores de SoHO y descendencia.Entre ellos:

• Dignidad, integridad física y mental, no discriminación, minimización de riesgos, voluntariedad, no remuneración, etc. de todos los donantes.

• Plan de salud y monitorización en donaciones repetidas o de riesgo.

• Gestión de instalaciones, equipos y materiales para evitar contaminaciones

• Registro nacional o internacional reconocido. Interconectividad de registros.

PLATAFORMA SoHO

Diseñada para **facilitar el intercambio eficiente y eficaz de información** relativa a las actividades en materia de SoHO en la Unión, tal como se establece el Reglamento.

La Plataforma SoHO proporcionará información sobre:

- La inscripción en el **registro y la situación de autorización de las entidades** de SoHO y su código de identificación y el código de identificación del establecimiento de SoHO.
- Los **estudios clínicos de SoHO aprobados y los preparados de SoHO autorizados**.
- El **informe anual de actividad** de la Unión en materia de SoHO y el informe anual de la Unión sobre la vigilancia de las SoHO, en formatos agregados y anonimizados, tras su aprobación por las autoridades nacionales en materia de SoHO.
- Las **mejores prácticas pertinentes documentadas** y publicadas por la JCS.
- Las **directrices técnicas para la gestión de la calidad publicadas por el EDQM**.
- Las **directrices técnicas relativas a la prevención de enfermedades contagiosas y no contagiosas publicadas por el ECDC y el EDQM**, y relativas a la protección de los donantes, los receptores de SoHO y la descendencia procedente de la reproducción humana asistida.
- El nombre, la institución de origen y la declaración de intereses de **cada miembro y suplente de la JCS**.
- El **compendio de SoHO**.
- La **lista de sustancias, productos o actividades existentes para las que no se dispone de un dictamen sobre la situación** reglamentaria en virtud del presente Reglamento y que es necesario, tal como se contempla en el artículo 69, apartado 1, letra b); las medidas más estrictas adoptadas por los Estados miembros, de conformidad con el artículo 4.
- El **reglamento interno** de la JCS, los órdenes del día y las actas de las reuniones.
- La **lista de autoridades nacionales** en materia de SoHO.



Figura 3.

• Mitigar riesgos por pérdida de eficacia de SoHO por los procesamientos efectuados. Reunir evidencia de la eficacia final
• Mitigar riesgos por reacciones inmunes inesperadas
• Mitigar cualquier riesgo evitable
• Límites de descendencia en reproducción asistida
• Utilizar tecnologías que reduzcan el error humano
• Las entidades SoHO no aplicarán SoHO sin beneficio demostrado (Excepciones: Situaciones de emergencia, preparación de nuevos productos…), no aplicarán SoHO innecesariamente (alternativas terapéuticas, actualizaciones científicas…), no anunciarán o promoverán SoHO a potenciales receptores utilizando información engañosa o minimizando los riesgos asociados, no distribuirán o aplicarán SoHO para propósitos diferentes a la prevención o tratamiento de enfermedades.

Relacionado con esta protección de personas no hay que olvidar los importantes aspectos asociados a la trazabilidad, vigilancia y manejo de efectos adversos y alertas; planes de contigencia y procedimientos que garanticen la continuidad del suministro. En este último punto es esencial el compromiso con la promoción de la donación y la necesidad de reforzar los sistemas públicos para conseguir una base estable de donantes regulares y seguros

JUNTA DE COORDINACIÓN Y PLATAFORMA SoHO

Órgano de armonización y análisis con representantes de todas las AC y plataforma de información que reunirá toda la información relevante pormenorizada en la figura 3.

REFLEXION FINAL

El Reglamento SoHO es un reto evidente para todo el sistema sanitario debido a su manifiesta transversalidad en toda la estructura de salud.

Requiere un análisis profundo de la organización actual para poder tomar medidas que aseguren la equidad, la innovación y la sostenibilidad.

Es una oportunidad única para la colaboración estrecha entre organizaciones, regiones y países para el enriquecimiento colectivo.

Es una oportunidad, también única, para la visibilización de todos los expertos profesionales implicados en este campo y su participación en los órganos de toma de decisiones y de apoyo a las Autoridades Competentes.

Es un momento crítico para la correcta organización del manejo de SoHO que van a tener una presencia capital en la atención de salud de las próximas décadas.

El reglamento SoHO tambien ayuda a tener una mayor claridad entre SoHO y MTAs y podrá definir los casos limitrofes entre SoHO/MTAs gracias a la JCS.

En este contexto, introduce una complejidad adicional para los fabricantes de terapias avanzadas; no obstante, en el entorno del Sistema Nacional de Salud, y especialmente en redes como TERAV+, la estrecha vinculación con los establecimientos SoHO puede facilitar la adaptación y reforzar los modelos colaborativos existentes.