

Riesgo y seguridad de la terapia avanzada

José María Pamo-Larrauri

Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia. Castilla y León. España. Campus M. Unamuno, Departamento de Tecnología Farmacéutica. 37007 Salamanca.
e-mail: txito@usal.es

An. Real Acad. Farm. Vol. 80, Nº 4 (2014), pag. 683-693

RESUMEN

Los riesgos inherentes a la terapia avanzada identificar los riesgos potenciales y mitigarlos mediante controles adecuados. Gracias en parte a la información obtenida en todas las etapas desarrollo. Las diferencias entre terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos nos muestran los riesgos específicos para cada tipo de terapia. Pues la terapia génica podría generar efectos permanentes con una sola dosis. El seguimiento de la eficacia y las reacciones adversas son aspectos cruciales de la reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada.

Palabras clave: Terapia avanzada; riesgos; farmacovigilancia.

ABSTRACT

Risks and safety of advanced therapy

The risks inherent in the advanced therapy identify potential risks and mitigate them through appropriate controls. Thanks in part to the information obtained in all development stages. The differences between cell therapy, gene therapy and tissue engineering show us the risks specific to each type of therapy. Because gene therapy could generate lasting effects with a single dose. Follow-up of efficacy and adverse reactions are crucial aspects of advanced therapy medicines regulation.

Keywords: Advanced therapy; risk; pharmacovigilance.

1. INTRODUCCIÓN

La terapia avanzada va alcanzando cada vez mayor auge tras las nuevas posibilidades médicas, el aumento constante del número de ensayos clínicos, la salida al mercado de nuevos y complejos medicamentos, los biobancos y su

bioseguridad, las nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades o disfunciones corporales humanas,...

En este avance de los medicamentos de terapia avanzada debe ser vital minimizar los riesgos específicos de cada tipo de terapia avanzada antes de su salida al mercado. La terapia avanzada se enfrenta a sus riesgos con una serie de estrategias capaces de fijar límites y controlar con éxito todo problema asociado a la terapéutica. Entender primeramente que el riesgo es contingencia o proximidad de un daño como define la RAE (Real Academia Española). Y se denominará como riesgo para la salud pública a todo riesgo referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, como señala la Directiva 2001/83/CE.

A principios del milenio surgió de la idea de expertos y representantes oficiales de los Estados miembros de desarrollar un marco regulatorio con altos estándares de seguridad y calidad para la contratación, pruebas, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos con el fin de garantizar un alto nivel de protección de la salud humana en la Unión Europea (UE) (1). Dadas la novedad, la complejidad y la especificidad técnicas de los medicamentos de terapia avanzada, se necesitaba una normativa especialmente adaptada y armonizada para combatir la diversidad normativa en la Comunidad Europea; por tanto, se decide en la Comisión Europea crear una nueva norma para medicamentos basados en terapia génica, terapia celular e ingeniería de tejidos denominados a su conjunto desde ese instante "*advanced therapy*" (terapia avanzada). La nueva norma, el Reglamento europeo 1394/2007, se perfila como una ley marco que regule todas las condiciones y actos de la terapia avanzada. En lo relativo al riesgo, el Reglamento 1394/2007 en su artículo 14, insta a la Agencia Europea de Medicamentos a elaborar directrices detalladas relativas al seguimiento post autorización de gestión de riesgos y reacciones adversas, y eficacia (2). Para cumplir con este requisito y proporcionar una base para el desarrollo de futuras directrices detalladas en este campo, la EMA (European Medicines Agency, Agencia Europea del Medicamento) junto con sus comités científicos y grupos de trabajo redactó la guía "*Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products*" (3).

2. RIESGOS

La mayor complejidad de los procesos de fabricación y de los productos, y la diversidad debido a la más amplia gama de productos de terapia génica, terapia celular somática, ingeniería de tejidos y productos medicinales; provoca que la regulación de estos medicamentos sea más amplia y desafiante. En este sentido, el reto para los científicos en este campo es identificar los riesgos potenciales y asegurar que se ponen suficientes controles para reducir éstos a un nivel aceptable, en consonancia con el beneficio potencial de la terapia (5). Señalar que

ante las diferencias entre terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos; trataremos por separado cada tipo de terapia y sus riesgos.

Los principales riesgos relacionados con un producto de base celular son la contaminación microbiológica, la diferenciación (la capacidad de proliferación y diferenciación de la células), la pérdida de la función celular, la transformación maligna de la célula, la inmunogenicidad (la capacidad de las células de iniciar la respuesta inmune) y el injerto ectópico de las células en tejidos no diana (5,6). La inmunogenicidad no deseada conlleva consecuencias incluyendo anafilaxia, injerto contra huésped, rechazo del injerto, reacciones de hipersensibilidad, enfermedad, inmunodeficiencias... (3). Las formas de administración (por ejemplo, intracardiaca, intracraneal o intraespinal) propuestos para muchos productos de terapia celular plantean riesgos de seguridad adicionales derivados de la procedimientos quirúrgicos, las vulnerabilidades de los lugares de administración y posterior accesibilidad de dichos lugares en el caso de necesidad médica, incluyendo la necesidad de retirada del producto (8). Añadir como riesgos generales para los pacientes respecto al procedimiento de administración y preparación, por ejemplo: sustancias biológicamente activas o utilizadas en la preparación del producto antes de la administración (enzimas, anticuerpos, citoquinas, sueros, factores de crecimiento, antibióticos), riesgos relacionados con el acondicionamiento del paciente o riesgos de los procedimientos médicos o quirúrgicos relacionados como infusión, transfusión, implantación, trasplante, anestesia... (3). Por ejemplo, para el tratamiento de la isquemia crítica del miembro (*Critical Limb Ischemia* (CLI)) a través de inyecciones intramusculares de células madre en la extremidad amenazada se requieren de protocolos de terapia celular. Esto se debe a que la entrega de un volumen del producto celular a una zona del músculo que se ve comprometida por un flujo sanguíneo insuficiente; plantea una preocupación por el daño muscular, específicamente rabdomiolisis, y la lesión renal aguda subsecuente (7). Por último, señalar que la agrupación de células de múltiples donantes genera un riesgo potencial en términos de respuesta inmunológica, variabilidad en la actividad terapéutica y transmisión de enfermedades. En estos casos, la necesidad de consistencia en potencia/actividad debe equilibrarse con la inherente variabilidad (5). Y en común para todas las terapias avanzadas, los riesgos relacionados con estructuras, matrices y biomateriales (biodegradación, factores mecánicos...) (3).

En la terapia génica revisten especial interés los efectos permanentes que se pueden producir con una sola dosis (5). Posiblemente, el principal objeto de riesgo sean los vectores. Los riesgos relacionados con la infección con vectores utilizados en productos medicinales de terapia génica corresponden con el tipo del vector, células diana, persistencia, potencial de latencia y reactivación, potencial de integración de material genético en el genoma del paciente, expresión prolongada

del transgen, expresión alterada de los genes del paciente (3). Además, prestar especial cuidado ante los riesgos relacionados con la modificación genética de las células del paciente (apoptosis, cambio de función, alteración del crecimiento y diferenciación, neoplasia maligna). A diferencia de los medicamentos de terapia celular que duración de la exposición pueden corresponder a la vida útil de la célula, para los productos de terapia génica debe ceñirse sobre la vida útil en el paciente, y el modo de administración (5). Señalar también los riesgos específicos padres-hijos, por ejemplo: riesgo en la línea germinal por integración del transgén, u otra transformación genética de la línea germinal por transmisión al feto de vectores, sustancias biológicamente activas, células, agentes infecciosos... Sin olvidar la exposición transmamaria o sobre niños lactantes de vectores, sustancias biológicamente activas, células, agentes infecciosos... (3).

Una vez conocidos los riesgos potenciales, trataremos de caracterizarlos y evaluarlos según el tipo de terapia, sus condiciones y sus factores ante los que nos encontremos. Especialmente reviste interés la investigación preclínica, desarrollo clínico y post-comercialización. Además en todas estas etapas conseguimos mediante la práctica y el estudio mayor información de los medicamentos, la que nos permitirá gestionar los riesgos mediante controles o límites adecuados. En definitiva, se busca desde el principio la identificación de riesgos y su mitigación. La expresión de esa búsqueda es el protocolo, el cual debe identificar los riesgos asociados a la idiosincrasia del producto basándose en la experiencia previa con el mismo producto y/o la misma clase de productos, el modo de acción, la naturaleza del objetivo y la información de modelos preclínicos. Aspectos fundamentales del protocolo deben ser diseñados para mitigar los factores de riesgo identificados, incluyendo toda la serie de elementos (5).

Siguiendo el esquema de sistemas de gestión de riesgos donde primero se identifican y analizan los riesgos; después se evalúan; y finalmente se controlan. Pasamos a la evaluación de los riesgos potenciales, a la hora de la administración y determinación idoneidad de los controles, destacar: el origen del producto (autólogo o alogénico), el proceso de fabricación (grado al que han sido manipuladas las células) y la presencia de componentes no celulares (estructuras de anclaje inertes o moléculas bioactivas) (5, 6). Dadas todas las consideraciones anteriores, es importante que se proporcionen suficientes datos de seguridad preclínicos y sus conclusiones motivadas para apoyar la puesta en marcha de una dosis inicial y el aumento, en su caso, de la dosis propuesta en el estudio clínico. Finalmente, los riesgos de productos de terapia celular en investigación, incluyendo los procedimientos de administración y medicaciones concomitantes, generalmente son demasiado grandes para permitir el estudio en voluntarios sanos. Por lo tanto, a diferencia de muchos ensayos de medicamentos en su fase I, los participantes padecerán la enfermedad a la que se dirige los ensayos para un

producto de terapia celular, que a menudo es grave o peligrosa para la vida. Tales individuos pueden requerir tratamientos continuos y medicamentos, que tienen el potencial de interactuar con el productos celulares (8). La primera vez en humanos debe venir precedido de un juicio o análisis asegurándose también que cumple todas las directrices apropiadas y sigue incluyendo la guía de la UE en la mitigación de riesgo para la primera vez en ensayos clínicos para medicamentos (5). Resulta también fundamental que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes. Además el estudio debe basarse en los conocimientos disponibles y la información a obtener suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud; y su diseño abogue por minimizar los riesgos para los sujetos participantes en él (9).

Los métodos de supervisión en los ensayos de la fase inicial deben elegirse después de tener en cuenta todas las capacidades existentes, tecnologías y herramientas analíticas aplicadas durante periodos de tiempo apropiados, con el fin de proporcionar la evaluación de la seguridad adecuada y medir los potenciales beneficios terapéuticos o acciones farmacodinámicas del producto celular. Los métodos también dependerán de la duración del seguimiento a largo plazo, la naturaleza del producto y la específica indicación terapéutica. Hay una gran necesidad de desarrollo de biomarcadores de seguridad y eficacia para caracterizar los efectos de tales productos participantes en el ensayo. Por otra parte, mejora en las técnicas de seguimiento de la célula especialmente los basados en modalidades de imágenes no invasivas que pueden ser utilizadas clínicamente, ayuda en la supervisión de seguridad y avanzar en la comprensión de los efectos clínicos de esta clase de producto (8).

3. SEGURIDAD Y FARMACOVIGILANCIA

Un buen sistema de control y vigilancia de la seguridad de los medicamentos debe encaminarse a identificar los riesgos que éstos presentan e intentar encaminarse a su reducción y si es posible, su eliminación mediante los avances científicos y técnicos de la medicina. La utilización de los medicamentos requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Es evidente que los medicamentos presentan riesgos para la salud y la integridad física de las personas, pero ello no les convierte en productos defectuosos de forma automática. Para identificar y prevenir tales riesgos es necesario un sistema de vigilancia postcomercialización, que en España es público y se denomina Sistema Español de Farmacovigilancia (10).

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; acreditando la capacidad de realizar una adecuada vigilancia post-comercialización de la seguridad del medicamento. Cuando esté justificado desde el punto de vista de la salud pública, también debe exigirse al titular de la autorización de comercialización que instaure los planes específicos de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que, de acuerdo con las directrices nacionales y europeas, se consideren necesarios, así como el compromiso fehaciente de desarrollo y ejecución de los mismos (2, 11). Procedimientos empleados de control de seguridad durante los ensayos clínicos de terapia celular deben basarse en potencial producto/efectos adversos específicos que pueden surgir durante un período prolongado. Los productos de terapia celular pueden consistir en poblaciones células heterogéneas y pueden exhibir una variedad de propiedades que reflejan la mezcla de células específicas, incluyendo la capacidad de proliferación, diferenciación, migración y funcional integración fisiológica o patológica en los tejidos diana (8). En ciertas ocasiones, y más si al tratar sobre medicamentos de terapia avanzada por su novedad, el conocimiento sobre un medicamento resulta limitado y esa limitación se deslumbra con posterioridad con sistemas como el planteado. La razón de esa limitación se basa en que los estudios se recluta a un número pequeño de pacientes y durante un espacio corto-medio de tiempo. Los estudios postautorización una vez usados en la práctica clínica posibilitan detectar reacciones no comunes y a largo plazo. El principal destinatario de este deber de control post-comercialización es el fabricante del producto, cuya obligación de prevenir y evitar eventuales peligros creados por sus productos continúa una vez colocados en el tráfico. Ahora bien, el deber de seguimiento y observación del producto también alcanza a los restantes profesionales de la cadena de comercialización y, en el caso de los medicamentos, se extiende asimismo a la propia Administración sanitaria dentro de los límites de sus actividades respectivas (10).

El Sistema Español de Farmacovigilancia aspira a ser 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 (2, 7).

4. EJEMPLOS

Dentro de todos los ensayos clínicos de terapia avanzada destacar por su amplio uso las células mesenquimales multipotentes (*Multipotent Mesenchymal Stromal Cells* (MSC), procedentes de médula ósea o *Bone Marrow* (BM); y hasta cierto punto, de otros tejidos tales como tejidos adiposos. Estas se han utilizado de forma generalizada en varios ensayos de fase II con fines regenerativos incluyendo pacientes con injerto contra huésped, neoplasias malignas hematológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas y autoinmunes y trasplante de órganos o inmunomoduladores. Los ensayos clínicos pilotos se han completado o están en marcha en varias áreas. Más de 2000 pacientes han sido tratados en todo el mundo con MSC contando con el trasplante alogénico o autólogo de cultivos celulares (13). Actualmente se dispone de datos experimentales y clínicos en referencia a trasplante de células madre hematopoyéticas, por ejemplo el tratamiento de MSC para trastornos autoinmunitarios que indican que son factibles y seguros. Como punto a favor, según un estudio reciente, destacar que no se han registrado en los pacientes tratados temprana toxicidad ni efectos secundarios posteriores, aunque un seguimiento mayor es necesario para establecer conclusiones definitivas respecto al potencial de eventos adversos a largo plazo. Aunque se han reportado mejoras en los pacientes, en la mayoría de los estudios, se carece de una clara demostración de la eficacia de la MSC en este contexto (14). Sin embargo, la seguridad ha planteado preocupaciones que debe tenerse en cuenta antes de embarcarse en grandes ensayos clínicos de MSC. En particular, se ha sugerido que las MSC podría sufrir una transformación maligna durante la expansión *ex vivo* del cultivo necesario para la obtención de un número suficiente de células, que pueden limitar fuertemente la aplicabilidad clínica de MSC. Además, las propiedades proangiogénico y antiapoptótica de MSC teóricamente pueden actuar junto con sus acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras para promover el crecimiento de tumores preexistentes (13). Por ello, necesitamos demostrar en grandes ensayos clínicos aleatorizados, que deben inscribirse a pacientes homogéneos que reciben productos celulares homogéneos, en cuanto a la fuente de tejido, componentes y vía de administración (14). Además de eventos relacionados con el procedimiento como el sangrado y el dolor, hay varios eventos adversos específicos identificado por los organismos reguladores como la FDA de interés potencial en pacientes tratados con terapia celular. Estos incluyen la muerte, eventos cardiovasculares adversos graves (ECAs), anemia y angiogénesis no regulada como retinopatía o malformaciones arterio-venosas y cáncer. Como ejemplo mostrar a los pacientes

que presentan isquemia crítica del miembro, los cuales tienen importantes comorbilidades tales como enfermedad coronaria, diabetes e insuficiencia renal, que contribuyen a una alta tasa de mortalidad en esta población. Dada la frágil naturaleza relativa de esta población de pacientes, la ocurrencia de la muerte durante un estudio no es de extrañar, aunque no deseable. En su revisión sistemática de la literatura identificaron 45 ensayos clínicos de terapia celular autóloga en la isquemia crítica del miembro (CLI), que incluyó siete ECA. La terapia celular en esta población tiene un perfil de seguridad favorable con un 4,2% tasa de eventos adversos en general. No hay aumento de la mortalidad en comparación con los pacientes de control, y no hay aumento en los casos de neoplasias malignas cuando se analizan contra las tasas de incidencia de población. Con respecto a la eficacia, la terapia celular reduce las tasas de amputación en comparación con los controles, así como mejora una variedad de resultados tanto funcionales como alternativos. Según los autores de la investigación sus resultados demuestran que la terapia celular en la CLI tiene una proporción de beneficio-riesgo positivo, que resulta de vital importancia en esta población de pacientes con difíciles y limitadas opciones terapéuticas (15). Otros estudios en pacientes tratados con MSCs para infarto de miocardio y otras enfermedades subrayan el peligro potencial de formación de tejido ectópico. Sin embargo, en los ensayos clínicos hasta la fecha, ningún tejido ectópico o formación de tumores *in vivo* se ha observado. Pocos estudios han intentado abordar específicamente esta preocupación, y factores que gobiernan el destino postinfusión de MSCs y la influencia del ambiente local sobre el comportamiento MSC son todavía en gran parte desconocidos y necesitan más investigación. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento estricto y a largo plazo de pacientes tratados con MSCs para supervisar la formación potencial de los tejidos mesenquimales en sitios ectópicos. Desde la perspectiva clínica, la administración simultánea de otros tratamientos, por ejemplo inmunosupresores, puede potenciar o tal vez reducir el beneficio terapéutico de MSCs; este tema debe abordarse en el futuro en los estudios clínicos. También se requieren estudios adicionales para definir el papel de factores relacionados con el paciente, incluyendo el momento óptimo de administración de MSC, así como factores relacionados con el producto, incluyendo dosis de células y el programa de administración (14).

Respecto de la terapia génica, se han realizado grandes progresos en su desarrollo mediado por células madre hematopoyéticas en las últimas dos décadas. Comprender los factores que influyen en la genotoxicidad mediada por el vector permitirá en el futuro el desarrollo de vectores más seguros y protocolos, extendiendo las aplicaciones a las enfermedades que no son inmediatamente fatales. Las formas de reducir los riesgos de la terapia génica o minimizar vienen precedidas del estudio de genotoxicidad relacionadas con el vector de ensayos clínicos en humanos, en estudios *in vitro* y modelos animales. Las preocupaciones

de seguridad se mantienen tras el registro de leucemias asociadas al vector en varios pacientes inscriptos en el ensayo pionero de SCID - X 1 y de síndromes mielodisplástico (MSD) en 2 casos en el ensayo de X-CGD. El desarrollo de métodos para la evaluación del vector viral, su genotoxicidad y diseño de vectores de integración de menor riesgo; es fundamental para aumentar el uso de la terapia genética para tratar con células madre hematopoyéticas (Hematopoietic Stem Cell (HSC)) enfermedades hereditarias o adquiridas (16).

De los resultados de los ensayos clínicos con terapia génica para tratar trastornos de inmunodeficiencia primaria destacar entre los eventos adversos la mutagénesis insercional maligna asociados con estos ensayos. Así que se mantiene intensamente la investigación preclínica en determinar las tendencias de los diferentes vectores virales por su integración genómica. Junto con cuestiones relativas a la expresión del transgén, el paisaje terapéutico ha experimentado un cambio de paradigma en la determinación de seguridad, estabilidad y eficacia de los enfoques de terapia génica. Aunque el mecanismo exacto de neoplasia maligna observada en estos ensayos sigue sin resolverse, es posible que varios factores contribuyan a la oncogénesis (17).

5. CONCLUSIONES

Tras una idea general transmitida por el texto y específica tras analizar diferentes ejemplos, como dato significativo y motivador, se muestra la existencia de los métodos y las herramientas para controlar los riesgos expuestos. Evidentemente se aprecia también que cada vez se conocen mejor los medicamentos de terapia avanzada minimizando los riesgos inherentes, al anticiparse al daño.

La identificación de los riesgos potenciales, la caracterización y evaluación y por último mediante la gestión conseguir la fijación de límites que nos permiten controlar con éxito todo problema asociado a la terapéutica referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. Además en todas estas etapas desarrollo de un medicamento conseguimos mediante la práctica y el estudio mayor información de los medicamentos, la cual nos permitirá gestionar en todo momento los riesgos mediante controles o límites adecuados. Después de ello, la gestión del riesgo asegura controles para reducir los riesgos a un nivel aceptable, en consonancia con el beneficio potencial de la terapia. En definitiva, se busca desde el principio la identificación de riesgos y su mitigación.

Como se puede apreciar en los ejemplos, los vectores están en el punto de mira de la seguridad. Obvio resulta también que las diferencias entre terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos; generan a su vez diferentes riesgos.

Los estudios postautorización serán vitales para controlar la seguridad de los medicamentos al pasar de datos resultados de los ensayos clínicos de una población determinada y de un número pequeño de pacientes durante un espacio corto-medio de tiempo, a un uso generalizado por la diversa y diferente población durante medio-largo plazo.

Un buen sistema de control y vigilancia de la seguridad de los medicamentos debe encaminarse a identificar los riesgos que éstos presentan e intentar encaminarse a su reducción y si es posible, su eliminación mediante los avances científicos y técnicos de la medicina. En ese sistema de control, después de toda terapia o ensayo clínico, no puede faltar la trazabilidad completa del paciente, producto y de sus materias primas; es esencial mediante un sistema que permita la monitorización de la seguridad de los medicamentos de terapia avanzada.

El uso generalizado en la práctica clínica depende de esos datos de seguridad y no solo de la eficacia. Sin duda a la terapia avanzada el proverbio “a grandes males, grandes remedios” le viene como “anillo al dedo”.

6. REFERENCIAS

1. Pirnay, JP.; Vanderkelen, A.; De Vos, D.; Draye JP.; Rose, T.; Ceulemans C.; et al. Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems. *Cell Tissue Bank* (2013).
2. Reglamento 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos terapia avanzada y por el que se modifican Directiva 2001/83/CE y el Reglamento 726/2004.
3. Guideline on safety and efficacy follow-up-risk management of advanced therapy medicinal products. EMEA/149995/2008. European Medicines Agency [acceso 4 de diciembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006329.pdf.
4. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 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.
5. Jones, DR.; McBlane, JW.; McNaughton, G.; Rajakumaraswamy, N.; Wydenbach, K. A regulatory perspective of clinical trial applications for biological products with particular emphasis on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). *Br J Clin Pharmacol* **76**(2), 203-209 (2013).
6. Giancola, R.; Bonfini, T.; Iacone, A. Cell therapy: cGMP facilities and manufacturing. *Muscles Ligaments Tendons J.* **2**(3), 243-247 (2012).
7. Benoit, E.; O'Donnell, TF.; Patel, AN. Safety and efficacy of autologous cell therapy in critical limb ischemia: a systematic review. *Cell Transplant* **22**(3), 545-562 (2013).
8. Au, P.; Hursh, DA.; Lim, A.; Moos, MC Jr.; Oh, SS.; Schneider, BS.; et al. FDA oversight of cell therapy clinical trials. *Sci Transl Med.* **4**(149), 149fs31 (2012)
9. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
10. Ramos, S. *Responsabilidad civil del medicamento.*; Civitas Ediciones.; Madrid, 2004.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
12. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.
13. Casiraghi, F.; Remuzzi, G.; Abbate, M.; Perico, N. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies. *Stem Cell Rev.* **9**(1), 65-79 (2013).

14. Bernardo, ME.; Fibbe, WE. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy in autoimmune disorders. *Ann N Y Acad Sci* **1266**, 107-117 (2012).
15. Benoit, E.; O'Donnell, TF.; Patel, AN. Safety and efficacy of autologous cell therapy in critical limb ischemia: a systematic review. *Cell Transplant*, **22**(3), 545-562 (2013)
16. Wu, C.; Dunbar, CE. Stem cell gene therapy: the risks of insertional mutagenesis and approaches to minimize genotoxicity. *Front Med* **5**(4), 356-371 (2011).
17. Mukherjee, S.; Thrasher AJ. Gene therapy for PIDs: progress, pitfalls and prospects. *Gene* **525**(2), 174-181 (2013).