

INFORME DE EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE RÉGIMEN DE CONTROL SANITARIO N° 42-A/25

Nombre: GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE

Solicitado por: COMERCIAL KENDALL CHILE LTDA

Referencia: RE2406232/25

Fecha ingreso: 30-01-2025

I.- ANTECEDENTES:

1. Con fecha 16 de mayo de 2024, bajo referencia RE2249302, ingresan nuevamente a trámite de RCS los productos GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE, en instancia de admisibilidad;
2. Luego de revisados los antecedentes presentados por el solicitante, se considera que, no se ha acompañado ningún dato que sustente un cambio de categoría, los antecedentes presentados son muy similares a los presentados en la primera solicitud de RCS, por lo que se propone responder a través de un Oficio de Aténgase (Oficio N°308 de fecha 30 de mayo de 2024), indicándole que debía ceñirse a lo ya definido anteriormente, pues no presentó ningún antecedente adicional **que sustentara** el cambio de categoría;
3. El 31 de julio de 2024 se notifica al solicitante mediante correo electrónico, quien acusa recibo y, consulta cuales son los pasos a seguir para manifestar su disconformidad.
4. Con fecha 5 de agosto de 2024, se le indica que puede presentar un recurso de reposición ante el área de Asesoría Jurídica de este Instituto;
5. El día 19 de agosto de 2024 se realiza una reunión técnica interna, en la cual se aclaran los siguientes aspectos:
 - (a) Respecto a los criterios para la determinación del RCS, se afirma que la circunstancia de que un producto esté o no catalogado por una autoridad sanitaria, es sólo un antecedente, no siendo definitorio para la determinación de la categoría en la que se clasifica a un determinado producto. Es sólo un antecedente de respaldo, pues las definiciones legales nacionales son las prioritarias;
 - (b) Por otra parte, el área de dispositivos médicos de este Instituto, señala que efectivamente, luego de la emisión de las resoluciones de clasificación de los productos GRAFTON, se reunieron con el solicitante y le indicaron que, podía presentarlo nuevamente a trámite de RCS, **señalándole claramente que, debía presentar nuevos antecedentes de apoyo**, los cuales demostraran que el producto podía ser incluido dentro de los dispositivos médicos frontera. Es decir, **demostrar con antecedentes** que cumple con lo siguiente: Si, *la principal acción prevista del producto se logra mediante la matriz osteoconductora y sólo es asistida en su función por la acción osteoinductora de factores de crecimiento animal, el producto puede categorizarse como un dispositivo médico*;
 - (c) La aplicación de los criterios que se utilizan en el procedimiento de RCS establecidos en los documentos legales, se deben aplicar para descartar o incluir un producto o sustancia en una categoría u otra.
6. Este Instituto recibe recurso de reposición de parte de Comercial Kendall Chile Ltda., en contra del Ordinario N°308/24, que responde a solicitud de admisibilidad de la prestación de RCS para los productos Grafton DBM Putty y Grafton Plus DBM Paste, ingresada bajo la

referencia RE2249302. Asesoría Jurídica de este Instituto (AJ), solicita informar al tenor de la presentación, adjuntando además la notificación del acto impugnado y cualquier otro antecedente que se estime necesario para resolver, para lo cual, se emite informe técnico, en el que se analiza detalladamente la información y se le da la posibilidad de admisibilidad retrotrayendo el trámite, lo cual se informa a A.J.

- 7. A continuación, se realiza reunión de Lobby con el interesado, por medio del cual se le indica que debe esperar la Resolución de AJ.
- 8. Con fecha 12 de diciembre de 2024, AJ envía Resolución E 2944/24, que Resuelve Recurso en favor del titular.
- 9. A continuación, se solicita retrotraer el trámite y se emite Resol. de Admisibilidad N° 45236 de fecha 17 de diciembre de 2024.
- 10. Con fecha 30 de enero de 2025, se presentan a trámite de segunda etapa de evaluación de Régimen de Control Sanitario, los productos GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE, bajo referencia RE2406232.

II.- ANALISIS DE LA INFORMACIÓN ENTREGADA POR EL SOLICITANTE:

- 1. Se presentan los siguientes antecedentes:
 - a. En la tabla que se detalla a continuación, se hace una comparación entre los documentos presentados en primera instancia en el año 2022 y los documentos presentados en la segunda presentación en el año 2024 en el proceso de admisibilidad:

DOCUMENTOS INGRESADOS EN PRIMERA SOLICITUD RE1949571/22	DOCUMENTOS INGRESADOS EN SEGUNDA SOLICITUD DE ADMISIBILIDAD RE2249302/24
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos	---
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos (presentado como ficha técnica)	----
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos (presentado como finalidad de uso)	----
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos (presentado como fórmula cuali-cuantitativa)	----
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos (presentado como información científica)	----
Otros antecedentes Adjunto 1 (instrucciones de uso)	----
(+) Otros antecedentes Adjunto 2 (Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products)	---
(#) Otros antecedentes Adjunto 3 (GRAFTON DBM & GRAFTON PLUS DBM COMPOSITION, Components: Grafton DBM)	---
(*) Informe técnico de injertos/implantes óseos (presentado rotulado gráfico)	---
(O) Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, Adjunto 1 (instrucciones de uso)	---
(+) Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, Adjunto 2 (Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products)	(+) Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products
Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad (Grafton★DBM AUTOGRAFT EXTENDERS)	---
(#) Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, Adjunto 3 (GRAFTON DBM & GRAFTON PLUS DBM COMPOSITION, Components: Grafton DBM)	---
Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, (Certificado autoridad regulatoria)	(-) Certificado autoridad sanitaria
	(-) Certificado autoridad sanitaria
(+) Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, (Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products)	(+) Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products

Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, (Certificado de materias primas)	Uno de los documentos presentados dentro de las especificaciones de las materias primas.
	Uno de los documentos presentados dentro de las especificaciones de las materias primas.
Respuesta a Resol. de Inadmisibilidad, (Etiquetado)	rótulo
	(&) Documento adicional titulado como "Informe de Régimen de Control Sanitario - GRAFTON DBM Putty / GRAFTON PLUS DBM Paste. Reconsideración de Resolución RCS 11159/23 Santiago, Mayo 2024"
	(&) Documento adicional titulado como "Informe de Régimen de Control Sanitario - GRAFTON DBM Putty / GRAFTON PLUS DBM Paste. Reconsideración de Resolución RCS 11159/23 Santiago, Mayo 2024"
Notas: 1. Presenta seis (6) veces el mismo documento, titulado: "Informe técnico de injertos/implantes óseos" (*). Todos como información original. Este mismo documento lo presenta para todos los productos, por lo que no queda claro, si este escrito es exclusivo para estos productos o para todos los productos presentados. 2. Presenta tres (3) veces el mismo documento, titulado: "Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products" (+), de las cuales una (1) como documento original y dos (2) en respuesta a Resolución de inadmisibilidad. Se refiere a una evaluación clínica de los productos de matriz ósea, pero no se aclara si corresponde a estudios con estos productos y cuáles son sus ingredientes principales, por lo que se le solicitó adjuntar información científica aclarando estos aspectos. 3. Presenta dos (2) veces el mismo documento, titulado "GRAFTON DBM & GRAFTON PLUS DBM COMPOSITION, Components: Grafton DBM" (#), de los cuales uno lo presenta como documento original y otro en respuesta a Resolución de inadmisibilidad. 4. En respuesta a Resolución de inadmisibilidad entrega, certificado de las materias primas, el cual incluye los siguientes documentos: a. "Grafton Paste Product Specification PS-F021.pdf" b. "Grafton Putty Product Specification PS-F017 (2).pdf" c. PS-G002 Rev W_EN.pdf d. Sterility Declaration.pdf 5. Presenta dos (2) veces el documento, titulado "Instrucciones de uso" (0), la primera como documento original y la segunda en respuesta a Resolución de inadmisibilidad.	Notas: 1. Presenta dos (2) veces el mismo documento, titulado: "Clinical Evaluation Report Demineralized Bone Matrix Products" (+), que ya había sido presentado en solicitud anterior. Se refiere a una evaluación clínica de los productos de matriz ósea, ya evaluado anteriormente. 2. Presenta dos (2) veces el documento, titulado "certificado de la autoridad sanitaria", que ya había sido presentado en la evaluación anterior, el cual precisamente no es un certificado, si no que una carta de la FDA que hace mención de los productos. 3. Presenta dos (2) veces el documento, titulado: "Informe de Régimen de Control Sanitario - GRAFTON DBM Putty / GRAFTON PLUS DBM Paste. Reconsideración de Resolución RCS 11159/23 Santiago, Mayo 2024" (&), 4. Presenta los siguientes artículos como bibliografía de apoyo: a. Chile-Grafton DBM Classification Letter_5Sept2023: Declaration on Product Classification for Grafton® Demineralized Bone Matrix (DBM) Como DM. b. Fusion Rate-DBM-PLF-2016: "The fusion rate of demineralized bone matrix compared with autogenous iliac bone graft for long multi-segment posterolateral spinal fusión". Fu et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:3, DOI 10.1186/s12891-015-0861-2. c. Grafton-Cammisa-MD. "Two-Year Fusion Rate Equivalency Between Grafton® DBM Gel and Autograft in Posterolateral Spine Fusion. - A Prospective Controlled Trial Employing a Side-by-Side Comparison in the Same Patient. Frank P. Cammisa, Jr, MD. 2004. d. Osteoinduction of_Human Demineralized Bone: Characterization in a Rat Model, CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH, Number 357, pp 219-228, 1998. Jean T. Edwards, PhD. e. OTI-BetzMD-scoli - strips. "Rationale for Using Osteotech's Grafton® DBM Matrix Strips for Spine Deformity and Posterior Cervical Fusions. Randal Hospital for Childre, Philadelphia, PA. f. Medtronic Canada, UC202204449EC Biologics Evidence Matrix, Office of Medical Affairs of Medtronic - Cranial and Spinal Technologies, "BIOLOGICS SPINESURGERY EVIDENCEMATRIX".

- b. El documento titulado: *certificado de la autoridad sanitaria*, que ya había sido presentado en la evaluación anterior, no es un certificado, si no que una carta de la FDA que hace mención de los productos. La FDA se refiere a un **efecto metabólico**, en su certificado señala en relación a estos productos, lo siguiente: "... es un producto óseo desmineralizado que es **osteoconductor** y **osteoinductor** en un ensayo con ratas atímicas. Se prepara mediante un método de procesamiento patentado de Osteotech, Inc. Que ha sido validado para producir de manera consistente DBM que es osteoinductor en un ensayo con ratas atímicas....." **disponible en:** <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K043048> y <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K051195>
- c. En el documento, titulado: *Informe de Régimen de Control Sanitario - GRAFTON DBM Putty / GRAFTON PLUS DBM Paste. Reconsideración de Resolución RCS 11159/23 Santiago, Mayo 2024*" (&), no se presenta ningún antecedente adicional que demuestre que el producto podría incluirse dentro de los dispositivos médicos frontera. Es decir, demostrar con antecedentes que la principal acción prevista del producto se logra mediante un mecanismo no metabólico. No adjunta ningún artículo, que pueda justificar que los productos corresponden a Dispositivos Médicos Frontera. **No es posible sustentar que los productos realicen una acción osteoconductora y no osteoinductora.**
- d. Presenta los siguientes seis artículos nuevos, como bibliografía de apoyo, los cuales indican lo siguiente:
- i. *Chile-Grafton DBM Classification Letter_5Sept2023: Declaration on Product Classification for Grafton® Demineralized Bone Matrix (DBM) Como DM: Corresponde a un documento elaborado por el fabricante, lo cual no tiene validez para esta evaluación.*
 - ii. *Fusion Rate-DBM-PLF-2016: "The fusion rate of demineralized bone matrix compared with autogenous iliac bone graft for long multi-segment posterolateral spinal fusion". Fu et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:3, DOI 10.1186/s12891-015-0861-2: En este artículo se puede comprobar que en la discusión se indica que: compuestos de injerto óseo personalizados pueden proporcionar los tres componentes: "osteogénesis", "osteoinducción" y "osteoconducción", para la formación ósea. Lo cual confirma que el proceso es metabólico pues tanto la osteogénesis como la osteoinducción lo son.*
 - iii. *Grafton-Cammisa-MD. "Two-Year Fusion Rate Equivalency Between Grafton® DBM Gel and Autograft in Posterolateral Spine Fusion. - A Prospective Controlled Trial Employing a Side-by-Side Comparison in the Same Patient. Frank P. Cammisa, Jr, MD. 2004: Este artículo hace referencia a otro tipo de productos, pues es de autoinjerto y no de aloinjerto, y además no se menciona el posible mecanismo de acción.*
 - iv. *Osteoinduction of_Human Demineralized Bone: Characterization in a Rat Model, CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH, Number 357, pp 219-228, 1998. Jean T. Edwards, PhD: En este estudio justamente se refiere a la autoinducción y en la discusión del trabajo, dice que se comprueba este fenómeno de autoinducción (inducir la formación de hueso nuevo)*

row differentiation has occurred. Therefore, the volume of bone present at this point indicates the potential of the demineralized bone to induce new bone formation. Because

- v. OTI-BetzMD-scoli - strips. "Rationale for Using Osteotech´s Grafton® DBM Matrix Strips for Spine Deformity and Posterior Cervical Fusions. Randal Hospital for Childre, Philadelphia, PA: **No se sabe si es un resumen de estudio o una nota científica.**
 - vi. Medtronic Canada, UC202204449EC Biologics Evidence Matrix, Office of Medical Affairs of Medtronic - Cranial and Spinal Technologies, "BIOLOGICS SPINESURGERY EVIDENCEMATRIX": **Este documento está destinado únicamente a fines educativos. Este documento puede presentarse a través de una pantalla externa y distribuirse de forma impresa o digital.**
- e. Los documentos que se adjuntan en el pendrive, corresponden a los siguiente:

DOCUMENTOS INGRESADOS EN PENDRIVE DE RECURSO DE REPOSICIÓN
308 (RE2249302-24) - GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE
CBRS Vigencia de Sociedad 03-07-2024
CBRS Copia Inscripción Sociedad Comercial Medtronic Chile Ltda.
CBRS Vigencia de poderes de la sociedad
Comercial Kendall (Chile) Ltda. Rev. y otorgamiento de poderes a Ricardo Cortés V(412145419.1)v2
Guía TDM Frontera_ANDID
Informe injertos_implantes óseos_ GRAFTON® DBM Putty y GRAFTON PLUS® DBM Paste_Medtronic Chile
INFORME-Nº-19-A-23-GRAFTON-DBM-PUTTY-y-GRAFTON-PLUS-DMB-PASTE-FINAL
not_mpgutir_Copia Escritura MODIFICACION DE ESTATUTOS_123456952920
not_mpgutir_Copia Escritura PROTOCOLIZACI_N EXTRACTO E INSCRIPCION DE MODIFICACI_N DE SOCI_123456953518
Reporte GRAFTON® DBM Putty y GRAFTON PLUS® DBM Paste_Medtronic Chile, en este documento se citan los siguientes estudios: 1. Artículo científico: "Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: Definitions, facts and myths. 15, Autores: T.J. Blokhuis, J.J. Chris Arts. 2. Artículo científico: "Demineralized bone matrix in bone repair: History and use.16, Autores: Elliott Gruskin, Bruce A. Doll, F. William Futrell, John P. Schmitz and Jeffrey O. Hollinger. 3. Artículo científico: Bone substitutes and expanders in Spine Surgery: A review of their fusion efficacies17, Autores: Abhijeet Kadam, MD, Paul W Millhouse, MD, Christopher K Kepler, MD, MBA, Kris E. Radcliff, MD, Michael G. Fehlings MD, PhD, FRCSC, Michael E. Janssen, DO, Rick C. Sasso, MD, James J. Benedict, PhD, MD, Alexander R Vaccaro, MD, PhD, MBA. 4. Artículo científico: "Principles of Regenerative Medicine, 68 - Therapeutic Opportunities for Bone Grafting19, Autores: Jeffrey O. Hollinger, John P. Schmitz, Gary E. Friedlaender, Chris R. Brown, Scott D. Boden, and Samuel Lynch 5. Artículo científico: Intervariability and Intravariability of Bone Morphogenetic Proteins in Commercially Available Demineralized Bone Matrix Products. 20, Autores: Hyun W. Bae, MD, Li Zhao, MD, PhD, Linda E. A. Kanim, MA, Pamela Wong, BS, Rick B. Delamarter, MD, and Edgar G. Dawson, MD. 6. Artículo científico: Enhanced osteoinductive capacity and decreased variability by enrichment of demineralized bone matrix with a bone protein extract.21 Autores: Joana M. Ramis, Javier Calvo, Aina Matas, Cristina Corbillo, Antoni Gayà, Marta Monjo. 7. Artículo científico: "Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. 22, Autores: Hao Zhang, MD, Li Yang, MD, Xiong-gang Yang, MD, Feng Wang, MD, Jiang-tao Feng, MD, Kun-chi Hua, MD, Qi Li, MD, Yong-cheng Hu, MD, PHD. 8. Artículo científico: Combined efect of DBM, PRP, and bone marrow fluid on bone union in a rat posterolateral fusion model. 23, Autores: Takuma Otagiri, Yasuhiro Shiga, Takashi Hozumi, Yusuke Matsuura, IkukoTajiri1, NaoyaTakayama , MariaAlejandra , Yuki Shiko, Sumihisa Orita , Kazuhide Inage, Yawara Eguchi, Takane Suzuki, Miyako Suzuki-Narita, Michiaki Mukai, Tomohito Mukaihata, RyutoTsuchiya, SoichiroTokeshi, Kohei Okuyama, TakahitoArai, NoriyasuToshi, Takeo Furuya, Satoshi Maki, YasuchikaAoki & Seiji Ohtori. 9. Estudio."This Electronic Copy of a Copyrighted Material Was Made and Delivered to the Government Under License. From Copyright Clearance Center, Inc. - No Further Reproduction is permitted."
Resolución 11159_23 RCS Grafton
Resolución 251021 ispch

III.-CONSULTA A OTRAS ÁREAS: Se solicita una nueva opinión técnica a diferentes áreas del ISP.

1. Sección Registro de Productos Biológicos, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED): GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE.

- a. Para la primera presentación de Solicitud de Régimen de Control Sanitario, se emitió el Informe de Evaluación N°19- A/23 de enero de 2023. En él se determinó, luego de revisar y analizar los antecedentes aportados por el interesado y literatura científica, que los productos GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE, de acuerdo a su principal mecanismo de acción, correspondían a productos farmacéuticos.
- b. Se llegó a tal conclusión al estudiar y conocer los mecanismos de acción mediante los cuales estos productos ejercen su acción. Los dos fenómenos mediante los cuales los injertos óseos facilitan la reparación de defectos esqueléticos se denominan **osteoconducción** y **osteoinducción**. La primera, tiene lugar cuando el implante se comporta pasivamente actuando como una estructura sobre la que se deposita el hueso, es decir, es una propiedad física del injerto de servir como andamiaje o soporte estructural para la reparación ósea. La **osteoinducción**, por su parte, es la capacidad del material para inducir células mesenquimatosas a diferenciarse en células óseas maduras, proceso que está relacionado con la presencia de factores de crecimiento en el material injertado. La Proteína Ósea Morfogenética (BMP) y la Matriz Ósea Desmineralizada son los principales materiales osteoinductivos.
- c. En su segunda presentación, el interesado no aporta nuevos antecedentes que permitan un pronunciamiento en contrario o diferente, clasificar estos productos como DM contraviene, al parecer de esta profesional, la normativa regulatoria vigente.
- d. Lo anterior, en virtud de la definición de Dispositivo Médico en nuestra reglamentación, a saber: "Dispositivos Médicos o Artículos de Uso Médico: Cualquier instrumento, aparato, aplicación, material o artículo, incluyendo software, usados solos o en combinación y definidos por el fabricante para ser usados directamente en seres humanos, siempre que su acción principal prevista en el cuerpo humano **no se alcance por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos**, aunque puedan concurrir tales medios a su función; con el propósito de diagnóstico, prevención, seguimiento, tratamiento o alivio de una enfermedad, daño o discapacidad; de investigación o de reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico, o de regulación de la concepción.
- e. Profundizando sobre este mecanismo de acción, la **osteoinducción** (OI) corresponde a un proceso biológico fundamental en el campo de la medicina regenerativa y la ortopedia. Se estimulan células indiferenciadas para que se desarrollen en osteoblastos, responsables de la formación de nuevo tejido óseo. La OI es un componente esencial en procedimientos donde se busca no solo rellenar un defecto óseo, sino también estimular el crecimiento de nuevo hueso para lograr una integración estructural y funcional óptima.
- f. Por otra parte, la aplicación de la OI no está exenta de desafíos. La dosis y el método de liberación de los factores de crecimiento, la bioseguridad de los materiales utilizados y el costo de las terapias basadas en factores de crecimiento son consideraciones importantes en la investigación y el desarrollo de terapias osteoinductivas. Estos biomateriales proporcionan no solo el andamiaje mecánico para el crecimiento del tejido, sino también las señales químicas y biológicas necesarias para estimular la formación de hueso. (Clínica Universidad de Navarra, 2023).
- g. En el Informe N°19-A/23 se concluyó que el principal mecanismo de acción de estos productos es metabólico y farmacológico al estimular células mesenquimatosas a

diferenciarse en células óseas maduras. Sin desconocer, por cierto, la acción mecánica, por sus propiedades **osteoconductoras, transitoria, debido a que serviría de soporte y relleno mientras se produce la osteogénesis.**

h. Por lo tanto, los productos GRAFTON DBM PUTTY Y GRAFTON PLUS DBM PASTE, cumplen con la definición de **medicamento.**

2. Subdepartamento de Autorización y Registro, Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo (ANDIM)

Opinión Técnica respecto al mecanismo de acción de la Matriz Ósea Desmineralizada (DBM)

Se revisaron los artículos mencionados en la Revisión de literatura, en ellos se indican que el mecanismo de acción de la DBM puede ocurrir:

- Osteoinducción y osteoconducción 1, 2, 4
- Para mecanismos osteoinductores 3, 8
- Para mecanismo osteoconductores 6, 7

Por lo tanto, ante las diferencias en los mecanismos para alcanzar la formación ósea presentada en estas publicaciones, **no se puede clasificar el producto como dispositivo médico, porque faltaría evidencia para confirmar un mecanismo osteoconductor predominantemente** en este proceso biológico.

REVISIÓN DE LITERATURA

1. Two years fusion rate Equivalency between grafton DBM gel and Autograft in posterolateral spine fusion en conclusiones. Estudio clínico para demostrar la efectividad del grafton DMB comparado con un autoinjerto de cresta iliaca en la operación de fusión de la columna posterolateral. Si bien, se demuestra la efectividad de usar el Grafton DMB se menciona que se logra por las propiedades osteoinductiva como osteoconductora del producto.
2. Demineralized bone matrix and spinal arthrodesis, The Spine Journal: Concluye que DBM es ambos o osteoconductor y osteoinductor. Studies have produced variable results with respect to spinal fusion rates.([https://www.thespinejournalonline.com/article/S1529-9430\(05\)00085-9/abstract](https://www.thespinejournalonline.com/article/S1529-9430(05)00085-9/abstract))
3. Osteoinduction of human demineralized Bone: characterization in rat model. Es un estudio de osteoinducción de los injertos desmineralizados en ratas.
4. Clinical Evaluation Report, Medtronic; se indica Description and Classifications que GRAFTON DBM DBF includes demineralized bone allograft fibers that are osteoconductive as well as osteoinductive in an athymic rat assay. The fusion rate of demineralized bone matrix compared with autogenous iliac bone graft for long multi-segment posterolateral spinal fusión. Concluye que la matriz combinada con fragmentos de hueso laminar local autólogo y material osteoconductores sintético es tan eficaz como el injerto óseo iliaco autólogo. Los compuestos de injertos personalizados pueden proporcionar los 3 componentes de la formación ósea: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción.
5. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview: Los productos DBM se han utilizado como extensores o sustitutos de injertos óseos para una amplia gama de indicaciones relacionadas con traumatismos y ortopedia. Se presentan en diversas presentaciones, como esponjas, tiras, masilla inyectable, pasta y pasta con

microesferas. Estas presentaciones también influyen en su capacidad para servir como extensores, potenciadores o sustitutos de injertosión: Concluye: no define el mecanismo de acción.

6. **Combined effect of DBM, RPR, and bone marrow fluid on bone unión in a rat posterolateral fusión model:** La consolidación ósea requiere tres factores: capacidad osteoconductora como andamio para la formación ósea, capacidad osteogénica de los osteoblastos y capacidad osteoinductiva para inducir y diferenciar células osteogénicas. Diversos estudios indican que la DBM funciona como un andamio prometedor (capacidad osteoconductora). En este estudio, la DBM promovió la consolidación ósea en comparación con el grupo control. Sin embargo, la DBM sola resulta en una formación deficiente. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la combinación de DBM con RPR y una solución de médula ósea que contenga DMB podría resultar en una consolidación ósea de mejor calidad y más temprana.
7. **CAPÍTULO 17 – SUSTITUTOS DE LOS INJERTOS ÓSEOS E INGENIERÍA TISULAR** Autores: Juan Eduardo Gil Gómez, Lázaro Ibáñez Martínez Coordinador: Francisco Javier Carrillo Juliá Hospital Morales Meseguer (Murcia) https://unitia.secot.es/web/manual_residente/CAPITULO%2017.pdf. Matriz ósea desmineraliza DMB (o MOD): es un aloinjerto que se obtiene extrayendo, mediante un ácido suave, el calcio y el fosfato del hueso corticoesponjoso de cadáver, preservándose una estructura formada por colágeno tipo I y otras proteínas no estructurales entre las que se encuentran las BMPs. Presentan una serie de desventajas con respecto a las BMPs recombinantes. La primera es que en el ser humano no inducen la formación de hueso heterotópico (que parece ser la prueba principal para demostrar la eficacia osteoinductora) y la segunda es que se han encontrado diferencias apreciables en las concentraciones entre diferentes presentaciones comerciales e incluso entre distintos lotes de una misma presentación (3). **Así pues, las matrices óseas desmineralizadas (MOD) son predominantemente osteoconductoras.** Se encuentra disponible en forma de gel, pasta o masilla, tiras moldeables y polvo con diferentes vehículos añadidos que facilitan su aplicación (glicerol, colágeno, gelatina y ácido hialurónico). Ver Tabla 1 Características de los injertos óseos y sustitutos óseos (2)
8. **Sustitutos óseos:** <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-sociedad-andaluza-traumatologia-ortopedia-130-pdf-13134504>. Matriz ósea desmineralizada: A raíz de los estudios de Uristen 1965 se estableció de forma clara la capacidad osteoinductiva de la matriz ósea desmineralizada. Tras la implantación de ésta en regiones intramusculares en roedores, observó la formación de cartílago y hueso de forma heterotópica con una secuencia de eventos idéntica a la que tiene lugar durante la osificación endondral. En la actualidad, la efectividad de la DBM como coadyuvante a otros injertos o en procesos de fusión ósea está ampliamente avalada por la literatura. La capacidad osteoinductiva es superior a la de los aloinjertos por la mayor disponibilidad de los factores de crecimiento debido al proceso de desmineralización. La DBM se obtiene a partir de la extracción, mediante ácido, de una matriz de colágeno tipo I junto con otras proteínas no colágenas, inclusive BMP, del hueso normal. Tiene poca resistencia biomecánica y su capacidad osteoinductiva varía en función de distintas variables:
- a. edad del donante, cuanto más jóvenes mayor potencial osteoinductivo.
 - b. contenido residual de mineral.
 - c. naturaleza del material que se utiliza como transportador.

- d. método de esterilización y procesamiento. El tratamiento con calor a temperatura menor que la del autoclave preserva la capacidad osteoinductora pese a matar células malignas e inactivar VIH y VHC.
- e. especie receptora. Puede aparecer mayor capacidad osteoinductora en modelos animales que en humanos región receptora (lecho de implante). Las preparaciones de DBM no contienen células viables por lo que son más efectivas en regiones con adecuada vascularización y con células precursoras osteoblásticas disponibles

IV.-DISCUSIÓN:

1. Los productos GRAFTON DBM PUTTY y GRAFTON PLUS DBM PASTE corresponden a aloinjertos (que proviene de un individuo diferente, pero de la misma especie), proporcionado desde tejido óseo humano de donante cadáver, el cual ha sido desmineralizado y combinado con un aditivo inerte para producir una matriz ósea desmineralizada (**demineralized bone matrix - DBM**). La finalidad de uso de estos productos es de relleno de huecos óseos en huecos/vacíos del sistema esquelético y se encuentran en forma de masilla (Putty) y pasta (Paste). GRAFTON PLUS DBM Paste se obtiene a partir de DBM en forma de polvo, mientras que GRAFTON DBM Putty, se obtiene a partir de DBM en forma de fibra y presentan la siguiente formulación:
 - a. GRAFTON PLUS DBM (pasta): Corresponde a una pasta de matriz ósea desmineralizada, que se presenta en frascos de 1; 5; 10 mL, cuya composición es: 28,0 % de DBM; 17,9% de agua purificada y 54,1% de excipiente a base de almidón (28.4–31.4% de maltodextrina, 6.3–7.1% de almidón de maíz modificado, 61.9–65.2% de agua purificada).
 - b. GRAFTON DBM Putty (masilla): Corresponde a una masilla de fibras de matriz ósea desmineralizada, que se presenta en frascos de 0,5; 1; 2,5; 5 y 10 mL, cuya composición es: 0,17 g/mL de DBM; Glicerol 88% máximo en una base peso/peso (1.03 g/cc); Humedad: ≤ 6 % por peso;
2. Los antecedentes de ambos productos evaluados en proceso anterior y re-evaluados en este nuevo proceso, demuestran que, de acuerdo a literatura disponible, el mecanismo de acción que ejerce el principio activo –matriz ósea desmineralizada– es **metabólico** y **farmacológico**, pues estimula las células mesenquimatosas (células madres que están en la medula ósea) **a diferenciarse en células óseas maduras**, todo lo cual sería un **mecanismo “osteinductivo”, como función principal**. Además, existiría un **mecanismo secundario** de acción mecánica, por sus propiedades osteoconductoras, que serviría en una primera instancia de soporte y relleno antes que comience la osteogénesis;
3. No adjunta ningún artículo, que pueda justificar que los productos corresponden a dispositivos médicos frontera. No es posible comprobar que los productos ejerzan una acción osteoconductora y no osteoinductora. Presenta seis documentos como bibliografía adicional, que tampoco sirven de sustento, más bien todo lo contrario, pues ratifican que el mecanismo de acción principal es metabólico de generación de hueso (osteogénesis);
4. Los siguientes artículos fueron revisados:
 - a. “Demineralized Bone Matrix in Bone Repair: History and Use”, señala que la capacidad osteoinductiva de la DBM se debe a la presencia de proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), **que inducen la formación de hueso nuevo mediante la diferenciación de células mesenquimales en osteoblastos**. Este proceso ocurre de manera local, y depende de la interacción con las células del huésped en el sitio de implantación.
 - b. “Enhanced Osteoinductive Capacity and Decreased Variability by Improved Demineralized Bone Matrix”, donde se demuestra que la eliminación de la fase mineral

- del hueso mediante desmineralización expone proteínas osteoinductivas, lo que aumenta la bioactividad de la DBM. Asimismo, se observa una mayor capacidad osteoinductiva en comparación con el hueso no desmineralizado.
- c. "Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications", el cual describe cómo el proceso de desmineralización permite exponer y preservar proteínas osteoinductivas como las BMPs, presentes en la matriz orgánica. El artículo concluye que la DBM conserva su capacidad osteoinductiva y puede utilizarse de manera eficaz en defectos óseos y fusiones espinales.
5. Los certificados del FDA, respecto a estos productos, hacen referencia a un efecto metabólico, pues al parecer el FDA no considera que este mecanismo de acción se excluya de DM en EEUU, a diferencia de la legislación chilena.
6. Que este tipo de productos sean considerados dispositivos médicos por el FDA, no es concluyente para la clasificación en Chile, ya que se deben tener en cuenta todas las **definiciones legales nacionales**, por lo que es importante hacer énfasis, de que la clasificación de un producto o sustancia, se hace solo de acuerdo a la normativa chilena, y que la categorización en otras agencias, se considera solo como un antecedente por las diferencias regulatorias.
7. Los productos GRAFTON, corresponden a medicamento, porque:
- a. Están formulados con tejido óseo humano de donante cadáver, el cual ha sido desmineralizado, es decir, se le han removido los minerales o sales del tejido óseo con la finalidad de dejar el tejido más activo para la osteogénesis.
 - b. Estos productos forman un soporte óseo, el cual en una primera instancia tiene una función **osteoconductiva**, es decir, que forma una estructura para la afluencia de hueso nuevo, desencadenando, luego, fenómenos que promueven que, las células no diferenciadas se conviertan en osteoblastos activos (**osteoconducción**), terminando con formación del tejido óseo (**osteogénesis**).
 - c. La **osteoinducción y osteogénesis corresponden a efectos metabólicos**.
 - d. El objetivo final de este tipo de productos es lograr la generación de hueso, de lo contrario se usarían sustancias inertes, que sólo sirvieran de soporte.
8. El solicitante no presentó nada nuevo, que sustente un cambio de clasificación para estos productos, incluso en los documentos adjuntos se ratifica el efecto metabólico de estos productos.
9. Estos productos corresponden a productos farmacéuticos de origen biológico.

CONCLUSIÓN: Por lo tanto, considerando lo anteriormente señalado y teniendo en cuenta que los productos ya fueron evaluados y clasificados, y que, además el interesado no ha presentado nuevos antecedentes que puedan sustentar su uso como dispositivos médicos, se sugiere mantener la clasificación de los productos GRAFTON DBM PUTTY y GRAFTON PLUS DBM PASTE como medicamentos.

Elaborado por:

UNIDAD DE REGIMEN DE CONTROL SANITARIO Y MEDICINAS COMPLEMENTARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS (ANAMED)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE