



“PROPUESTA DE IMPLEMENTACIÓN
DE LA REGULACIÓN SANITARIA DE
MEDICAMENTOS DE TERAPIA
AVANZADA EN EL PERÚ”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
PROPIEDAD INTELECTUAL CON
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

ANGELA MARGOT ROQUE FERNÁNDEZ

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Jackelyn Elena Borja Lozano

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. MARITZA IGLESIAS GALIANO

PRESIDENTE

MG. LUIS ADRIANZEN RODRIGUEZ

VOCAL

MG. MARITZA REATEGUI VALDIVIEZO

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mis queridos padres Modesto y Angélica, por inspirarme a seguir creciendo
personalmente y profesionalmente.

A mis hermanos, Giovanna y Roberto por el apoyo que siempre me brindan.

AGRADECIMIENTOS.

A la Mg. Jackelyn Borja por la contribución y apoyo en esta investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	18	MARZO	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	ANGELA MARGOT ROQUE FERNÁNDEZ		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2023		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	PROPUESTA DE IMPLEMENTACIÓN DE LA REGULACIÓN SANITARIA DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA EN EL PERÚ		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	982942401		
E-mail	angelmargot@gmail.com		



Firma del Egresado
DNI 43959476

PROPUESTA DE IMPLEMENTACIÓN DE LA REGULACIÓN SANITARIA DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA EN EL PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

7%

PUBLICACIONES

9%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.iustel.com Fuente de Internet	2%
2	www.sidastudi.org Fuente de Internet	1%
3	www.argentina.gob.ar Fuente de Internet	1%
4	www.atenaeditora.com.br Fuente de Internet	1%
5	www.digemid.minsa.gob.pe Fuente de Internet	1%
6	patents.google.com Fuente de Internet	1%
7	www.aemps.gob.es Fuente de Internet	<1%
8	1library.co Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCION	1
II.	OBJETIVOS	10
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	11
3.1.	Regulación sanitaria de los MTAs	11
3.1.1.	Países de referencia	11
3.1.2.	Países de la región	24
3.1.3.	Comparación de la regulación sanitaria entre los países de referencia y países de la región.....	31
3.1.4.	Análisis de las recomendaciones de la OMS y su aplicación en el Perú	37
3.2.	Autorizaciones de los MTAs y análisis de las indicaciones aprobadas..	38
3.2.1.	MTAs aprobados en los países de referencia.....	38
3.2.2.	MTAs aprobados en los países de la región	48
3.2.3.	Análisis de la tendencialas indicaciones de los MTAs aprobados.....	50
3.3.	Enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs en el Perú.....	52
3.3.1	Situación de la disponibilidad de data de enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs	52
3.3.2.	Data disponible de las enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs.....	53
3.4.	Propuestas aplicables para la implementación de una regulación sanitaria para los MTAs en Perú.....	55
3.4.1.	Discusión.....	55
3.4.2.	Modificación del Decreto Supremo N° 011-2016-SA.....	60
3.4.3.	Propuesta de un Reglamento que regule los MTAs.....	60
3.4.4.	Aplicación del Reliance	61
IV.	CONCLUSIONES	62
V.	RECOMENDACIONES	64
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
VII.	ANEXOS	

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de la terapia con CAR T-cells en el paciente.....	4
Figura 2.	Secuencia propuesta para la <u>modificatoria</u> del D.S. N° 011-2016.SA.....	61
Figura 3	Secuencia propuesta para la creación del Reglamento de los MTAs.....	62

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Resumen de la regulación sanitaria de los MTAs tomada de las autoridades sanitarias de referencia.....	31
Tabla 2	Resumen de la regulación sanitaria de los MTAs tomada de las autoridades sanitarias de los países de la región.....	35
Tabla 3	MTAs aprobados por las autoridades sanitarias en los países de referencia.....	40
Tabla 4	MTAs aprobados por las autoridades sanitarias en los países de la región.....	49
Tabla 5	Áreas terapéuticas organizadas en base a las indicaciones aprobadas en los países de referencia.....	52
Tabla 6	Áreas terapéuticas organizadas en base a las indicaciones aprobadas en los países de la región.....	52
Tabla 7	Casos de pacientes con enfermedades oncológicas en el Perú.....	54
Tabla 8	Listado de ERH en el Perú candidatas a tratamiento por MTAs.....	55

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC	Condrocitos autólogos
ANAMED	Agencia Nacional de Medicamentos
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ARGB	Directrices Reguladoras Australianas para Productos Biológicos
ARTG	Registro Australiano de Productos Terapéuticos
AusPARs	Informes Públicos Australianos de Evaluación
BLA	Solicitud de Licencia de Productos Biológicos
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CAEME	Cámara Argentina de Especialidades Farmacéuticas
CARs	Receptores de antígenos quiméricos
CAR T-cells	Células T con receptor de antígeno quimérico
CAT	Comité de Terapias Avanzadas
CBER	Centro de Evaluación e Investigación Biológica
CFR	Código de Reglamentos Federales
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ERH	Enfermedades raras o huérfanas
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos

LISTADO DE ABREVIATURAS

FDCA	Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos
FIFARMA	Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica
HCT/Ps	Células, tejidos y productos celulares y tisulares humanos
hMSC	Células estromales mesenquimales humanas
HPC	Células progenitoras hematopoyéticas
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
ISP	Instituto de Salud Pública
MINSA	Ministerio de Salud
MTAs	Medicamentos de terapia avanzada
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de Salud
OTAT	Oficina de Tejidos y Terapias avanzadas
PHS	Servicios de Salud Pública
RDC	Resolución de la Dirección Colegiada
RENETA	Red Nacional de Expertos en Terapia Avanzada
RMAT	Terapia avanzada de medicina regenerativa
TGA	Administración de Productos Terapéuticos

RESUMEN

En el Perú, hay un registro de 1090 pacientes diagnosticados con enfermedades raras o huérfanas (ERH) hasta el 2022, y se detectaron 404 nuevos casos de leucemia linfocítica y 616 de linfoma no Hodgkin (enfermedades oncológicas) en el 2019. Sin embargo, estos pacientes no tienen acceso a nuevos tratamientos innovadores como son los Medicamentos de Terapia Avanzada (MTAs). Estos son medicamentos de uso humano basados en genes, células o tejidos, que modifican la actividad biológica para generar el efecto terapéutico en el paciente. Además, mejoran la calidad de vida, cubren necesidades médicas no satisfechas y generan más opciones de tratamiento. Pero, no existe un marco regulatorio local que permita la autorización del registro sanitario para su comercialización y dispensación de los MTAs en el sector salud.

Se revisaron seis autoridades sanitarias tanto de referencia como de la región, de las cuales todas tienen un marco regulatorio de los MTAs, excepto el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile que tiene normativa solo para la terapia génica. Según esta revisión, se determinó que el número de MTAs aprobados fue: Estados Unidos, 35; Europa, 18; Australia, 7; Brasil, 6; Argentina, 1; y Chile, 1. Estos MTAs están mayormente dirigidos al tratamiento de las ERH y enfermedades oncohematológicas. Con respecto al Perú, se determinó que nueve ERH podrían ser tratadas con los MTAs, al igual que los pacientes con enfermedades oncohematológicas. Finalmente, se resalta que es necesario una convergencia en la terminología para la regulación de los MTAs entre las autoridades sanitarias de referencia.

PALABRAS CLAVES

REGULACIÓN SANITARIA, MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA,
TERAPIA GÉNICA, TERAPIA CELULAR, TERAPIA TISULAR, CÁNCER,
ENFERMEDAD RARA O HUÉRFANA

ABSTRACT

In Peru, there is a registry of 1090 patients diagnosed with rare or orphan diseases (ROD) until 2022, and 404 new cases of lymphoid leukemia and 616 of non-Hodgkin's lymphoma (oncological diseases) were detected in 2019. However, these patients do not have access to new innovative treatments such as Advanced Therapy Medicines (ATMs). These are medicines for human use based on genes, cells or tissues, which modifies the biological activity to generate the therapeutic effect in the patient. In addition, they improve the quality of life, cover unmet medical needs and generate more treatment options. However, there is no local regulatory framework that allows the marketing and dispensation of ATMs in the health sector.

Six health authorities, both reference and regional, were reviewed, all of which have a regulatory framework for ATMs, except for the Institute of Public Health (ISP) of Chile, which has regulations only for gene therapy. According to this review, it was determined that the number of approved ATMs was: United States, 35; Europe, 18; Australia, 7; Brazil, 6; Argentina, 1; and Chile, 1. Regarding Peru, it was determined that nine ORD could be treated with HTMs, as well as patients with oncohematological diseases. Finally, it should be noted that there is a need for convergence in the terminology for the regulation of HTMs among the reference health authorities.

KEY WORDS

MEDICINES REGULATION, ADVANCED THERAPY MEDICINES, GENE THERAPY, CELL THERAPY, TISSUE THERAPY, CANCER, RARE OR ORPHAN DISEASE.

I. INTRODUCCION

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), existen alrededor de 7 000 enfermedades raras o huérfanas (ERH) que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial (Claussen & Gutierrez, 2021). En el Perú, tenemos 1090 pacientes diagnosticados con ERH hasta el 2022 según el Registro Nacional de Pacientes (MINSA, 2023). Sin embargo, los pacientes tienen pocos tratamientos específicos para las ERH y una menor calidad de vida que la población general (Claussen & Gutierrez, 2021).

Respecto a enfermedades de alta complejidad como el cáncer, el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN 2020) reportó un estimado de 3216 nuevos casos de Linfoma no Hodgkin en el Perú. Asimismo, en el 2019 se reportaron 616 nuevos casos de linfoma no Hodgkin y 404 nuevos casos de leucemia linfoide en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (INEN, 2019). El tratamiento para estas enfermedades oncológicas depende del tipo y de la etapa, siendo la primera opción la quimioterapia. También tenemos la radioterapia, inmunoterapia (con productos biológicos) y trasplante de células madre (Centro Oncológico Aliada, 2023).

No obstante, con el avance de la investigación científica se han desarrollado nuevas terapias innovadoras como son los Medicamentos de Terapia Avanzada (MTAs). Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), estos son medicamentos para uso humano que se basan en genes, tejidos o células (EMA, 2023a) y Gómez (2022). Estas terapias ofrecen nuevas e innovadoras oportunidades para el tratamiento de enfermedades (EMA, 2023a), brindando estrategias terapéuticas eficaces para patologías graves que causan una alta tasa de morbilidad,

mortalidad y costos socioeconómicos (Gómez M., 2022). Además, los MTAs tienen el potencial de cubrir una necesidad médica no satisfecha (Kidpun et al., 2022).

Actualmente, tenemos MTAs para el tratamiento de ERH, enfermedades oncológicas, endocrinas (como la diabetes) y otras. Por lo tanto, los MTAs podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes peruanos, cubrir una necesidad médica no satisfecha y generar más opciones de tratamiento para los pacientes. Sin embargo, no existe una regulación sanitaria local que permita la comercialización y dispensación de los MTAs en el sector salud.

Según la OMS, un MTA es cualquier producto de terapia celular o génica o de ingeniería tisular que ha sido sustancialmente manipulado y/o desempeña una función diferente en el receptor que en el donante (OMS, 2023). Esto demuestra la complejidad para la fabricación de los MTAs. Otro aspecto clave es la clasificación de estas terapias. Para la EMA, los MTAs se clasifican en tres tipos principales: medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática y medicamentos fabricados mediante ingeniería tisular. Es preciso mencionar que algunos MTAs pueden contener uno o más dispositivos médicos como parte integral del medicamento, a los que se denominan MTAs combinados (EMA, 2023a). Por otra parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, considera a las terapias génicas y de células somáticas humanas como MTAs y dentro del marco de productos biológicos (Lopez et al., 2019).

En relación a los productos de terapia génica, la OMS los define como medicamentos que contienen ácidos nucleicos con el propósito de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia genética. El efecto terapéutico esperado

depende del gen codificado utilizado. Estos productos incluyen tanto a los que contienen vectores no virales (por ejemplo nanopartículas lipídicas) o vectores virales utilizados *in vivo*, así como células que han sido modificadas por estos tipos de vectores *ex vivo*. Además, la definición de un producto de terapia génica puede variar entre las autoridades reguladoras (OMS, 2023).

Es así que, uno de los tratamientos innovadores prometedores para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas de células B refractarias en niños y adultos jóvenes son las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T-cells). Los receptores de antígenos quiméricos (CARs) son receptores recombinantes para antígenos que redirigen la especificidad y función de los linfocitos T y/u otras células inmunitarias en una sola molécula (Seimetz et. al, 2019). Según Marks (2019), las CAR T- cells representan una modalidad de terapia génica celular que utiliza un constructo genético para dirigir las células T hacia un objetivo específico, generalmente una molécula de la superficie celular exclusiva de un tipo de células como las células cancerosas. Las CAR T-cells se modifican genéticamente en un laboratorio mediante la inserción del gen del CAR específico. Los diferentes tipos de cáncer tienen diferentes antígenos, por lo que cada tipo de terapia con CAR T-cells está diseñada para combatir un tipo específico de antígeno canceroso (Figura 1).

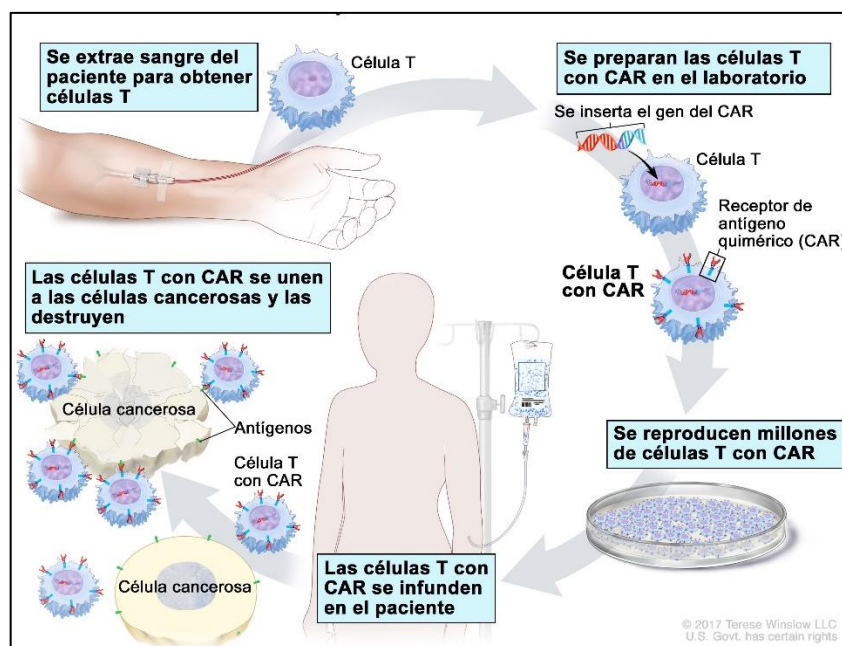


Figura 1. Esquema de la terapia con CAR T-cells en el paciente donde se muestra la extracción de sangre del paciente para obtener las células T, la preparación de las CAR T-cells y su unión a las células tumorales. Fuente: Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer (NIH) - 2023.

Por otro lado, el producto de terapia celular consiste en células nucleadas humanas destinadas para sustituir o reconstituir, y/o para tratar o prevenir enfermedades humanas o afecciones fisiológicas. Esto se logra a través de la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de las células o tejidos (OMS, 2023).

A diferencia de la terapia celular, el producto de ingeniería tisular es un medicamento diseñado con células humanas nucleadas o tejidos que han sido manipulados sustancialmente y/o se utilizan de manera no homóloga. Este tipo de producto está destinado para la reparación, sustitución, reconstitución o regeneración de tejidos. Se precisa que algunos productos de ingeniería tisular

pueden incorporar dispositivos médicos y/o estructuras naturales o artificiales, como proteínas de la matriz extracelular (OMS, 2023).

Es importante resaltar que cada autoridad sanitaria establece sus propios criterios para clasificar un producto como MTA según su regulación sanitaria. Es así que un producto podría considerarse como un MTA para una autoridad sanitaria, mientras que para otra podría tener una clasificación diferente. Así, tenemos que la FDA refiere que los HCT/Ps (células, tejidos y productos celulares y tisulares humanos) son productos que consisten en células o tejidos humanos destinados a la implantación, trasplante, infusión o transferencia a un receptor humano. Si el HCT/P tiene más que una manipulación mínima o uso no homólogo, la FDA lo clasifica como producto biológico y en consecuencia puede ser un MTA (Lopez et al., 2019), como medicamento y/o dispositivo (Guía para la Industria-FDA, 2020).

Por ejemplo, para la FDA los productos basados en las células estromales mesenquimales humanas (hMSC) son considerados HCT/Ps basados en terapia celular y son reguladas como productos biológicos. Los hMSC son células madre multipotentes que se encuentran en el estroma de la médula ósea, el tejido adiposo, la membrana sinovial y el cordón umbilical, y que además son consideradas prometedoras en terapias avanzadas con enormes aplicaciones médicas potenciales. Sin embargo, para la EMA los hMSC están clasificados como MTAs y para la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) de Australia como un producto biológico de clase 3 o 4 (López et al., 2020).

Otro producto clasificado por cada autoridad regulatoria según su marco legal son los condrocitos autólogos (AC). Estos son considerados productos innovadores

y complejos basados en células/tejidos humanos que se utilizan para el tratamiento de defectos del cartílago articular. A diferencia de los fármacos sintéticos producidos en volumen, los AC son productos específicos para cada paciente en los que las células aisladas de los donantes se manipulan, cultivan y se inyectan nuevamente al paciente. Es así que, para la FDA, los AC son clasificados como HCT/Ps y son regulados como productos biológicos, mientras que para la EMA son regulados como MTAs y para la TGA como productos biológicos (Kim et al., 2022).

Respecto a las terapias avanzadas aprobadas por la EMA, tenemos a Strimvelis, un MTA autorizado por esta agencia en el 2016 como una terapia génica para la inmunodeficiencia combinada grave debido a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), considerada una enfermedad huérfana (Ruiz et al., 2021). Con respecto a la FDA, el último MTA aprobado fue Amtagvi (16 de febrero de 2024). Este MTA se aprobó como la primera terapia celular indicada para el tratamiento de pacientes adultos con un tipo de cáncer de piel (melanoma) que no se puede extirpar con cirugía (irresecable) o se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásicas) (FDA, 2024a).

En nuestra región, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil ha autorizado MTAs desde el 2022. Por ejemplo, Kymriah, una terapia celular indicada para pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, fue aprobado en febrero del 2022 (ANVISA, 2023a).

En el Perú no tenemos regulación para los MTAs, pero sí tenemos ERH como la enfermedad genética de deficiencia de ADA, que se encuentra en el listado de ERH aprobado según la Resolución Ministerial N° 230-2020-MINSA (MINSA, 2020). Debido a que las enfermedades genéticas se incrementan notablemente en el tiempo, las nuevas terapias avanzadas están cambiando la historia natural de este grupo de enfermedades (Abarca et al., 2021). Así, cada vez tendremos más pacientes peruanos con deficiencia de ADA que podrían ser beneficiados con una nueva alternativa de tratamiento como el MTA llamado Strimvelis, el cual cubriría una necesidad médica no satisfecha en nuestro país.

Asimismo, con respecto a las enfermedades endocrinas como la diabetes, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud (MINSA), en el primer trimestre del 2022 se registraron 284 casos de diabetes tipo 1 (MINSA, 2022). El tratamiento de la diabetes tipo 1 consiste en la administración de análogos de insulina (de acción rápida, ultrarrápida o intermedia) y el indicador del control de la glucosa en sangre es el test de HbA1c (Holt et al., 2021). El MTA llamado Lantidra (autorizado por FDA) sería una opción de tratamiento adicional que ayudaría a los pacientes a alcanzar los niveles promedio de glucosa en sangre.

Por otro lado, el cáncer es un problema cada vez más creciente de salud pública según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC, 2022), siendo la LLA una neoplasia hematológica maligna que afecta principalmente a la población pediátrica (Rojas et al., 2021). Según el MINSA, en el 2020 se produjeron 638 casos nuevos de leucemia en menores de 19 años y 318 muertes por esta enfermedad (MINSA, 2020), siendo la quimioterapia o el

trasplante de médula ósea los tratamientos estándar (INEN, 2019). Ante ello, Kymriah tiene estudios que sustentan un efecto clínico relevante para el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos (ANVISA, 2023b).

Como se sustentó en el párrafo previo, los MTAs son una nueva alternativa de tratamiento. Según la OMS, los MTAs tienen el potencial de tratar una gran variedad de indicaciones clínicas como la talasemia, la hemofilia, ciertos tipos de cáncer, trastornos hereditarios y otras enfermedades, e incluso pueden tener ventajas inherentes sobre algunos tratamientos estándares (OMS, 2023).

Asimismo, la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), publicó su posicionamiento sobre el potencial de los MTAs para los pacientes de América Latina, en el cual destacan que los beneficios de estas terapias traen nuevos desafíos en materia regulatoria, lo que exige el fortalecimiento del sistema regulatorio (FIFARMA, 2020).

Igualmente, la Cámara Argentina de Especialidades Farmacéuticas (CAEME), publicó su posicionamiento sobre los MTAs, en el cual refiere que debido a la novedad, complejidad y especificidad técnica de estos medicamentos, se necesitan reglas especialmente adaptadas y armonizadas para garantizar su uso adecuado (CAEME, 2020).

En el Perú no existe normativa regulatoria ni proyecto alguno para los MTAs. En tanto, la OMS sugiere que debe establecerse un marco regulatorio para los MTAs que se adapte a la variedad que tiene este tipo de medicamentos. La ausencia de la normativa de los MTAs en nuestro país genera una barrera para que los pacientes puedan acceder a un tratamiento innovador y alternativo, que a su vez

tiene gran potencial para tratar necesidades médicas no satisfechas (OMS, 2023) como en el caso de ERH, cáncer, diabetes entre otras. Por ello, se hace necesario la implementación de una normativa regulatoria para estas terapias en nuestro país. Adicionalmente, para ser un país atractivo para la industria farmacéutica, se requiere tener los lineamientos regulatorios.

Esta investigación tiene como objetivo proponer un marco regulatorio para los MTAs en el Perú basado en la experiencia de los países de región. Para ello, es necesario analizar el panorama regulatorio internacional de los MTAs en los países de referencia o también llamados Países de Alta Vigilancia Sanitaria (PAVS) como Estados Unidos (FDA), la Unión Europea (EMA) y otros países. Estos países han adaptado su normativa a fin de ir de la mano con el avance de la ciencia. El análisis también incluye a los países de la región como Brasil (INVIMA) y otros. Es importante revisar las indicaciones autorizadas que tienen los MTAs y analizar la data disponible de enfermedades en el Perú que podrían ser tratadas con los MTAs autorizados por países de referencia o países de la región, y finalmente desarrollar una propuesta regulatoria.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Proponer la implementación de una regulación sanitaria en el Perú considerando los criterios regulatorios de los países de la región.

2.2 Objetivos específicos

- Analizar y discutir la regulación sanitaria de los medicamentos de terapia avanzada en los países de referencia, países de la región y las perspectivas de la Organización Mundial de la Salud.
- Revisar las autorizaciones y analizar la tendencia de las indicaciones aprobadas de medicamentos de terapia avanzada en países de referencia y países de la región.
- Revisar y analizar la data disponible de las enfermedades en Perú cuyo tratamiento podría ser con un medicamento de terapia avanzada aprobado por países de referencia o países de la región.
- Desarrollar una propuesta de implementación de una regulación sanitaria para el registro de medicamentos de terapia avanzada en el Perú.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

La metodología de estudio es cualitativa hermenéutica y está basada en la búsqueda, interpretación y análisis de los documentos fuente de las agencias regulatorias de Estados Unidos, Europa, Australia, Brasil, Argentina, y Chile, así como de la OMS.

3.1. Regulación sanitaria de los MTAs

Los MTAs representan una de las terapias de más rápido crecimiento en la investigación y han llegado como la “próxima generación” de medicamentos para enfermedades complejas (Priesner et al., 2012). Es por ello que las regulaciones sanitarias de los MTAs requieren consideraciones específicas reglamentarias y estratégicas (Messmer & Dennet, 2020).

3.1.1. Países de referencia

Las agencias regulatorias de los países de referencia o PAVS como FDA, EMA y la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) de Australia, tienen su normativa regulatoria para el registro y comercialización de los MTAs según su marco legal.

3.1.1.1. Estados Unidos: FDA

El marco regulatorio federal de los Estados Unidos consta de dos estatutos principales, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA) y la Ley de Servicios de Salud Pública (PHS), que proporcionan autoridad legal a la FDA para regular los productos medicinales humanos, incluidos fármacos, productos biológicos y dispositivos (FDA, 2023a). Según Kidpun et al. (2022), en Estados Unidos los reglamentos aplicables a los MTAs son el Título 21 del Código

de Reglamentos Federales (CFR) que constituyen la parte 600-680 de la FDCA y la sección 351 de la Ley PHS.

Sin embargo, después de la revisión bibliográfica, no se encontró la denominación como MTAs en la regulación sanitaria de la FDA. Según Lopez et al. (2019), la FDA considera las terapias génicas y de células somáticas humanas dentro de los productos biológicos y los regula como tal. Además, según Messmer y Dennet (2020), la terminología de terapia avanzada y productos de terapia celular y génica se usa cada vez más como términos intercambiables.

Ahora bien, la combinación de un producto biológico (que incluye las terapias avanzadas) con un dispositivo médico donde este constituye una parte integral del producto final (por ejemplo, células vivas sembradas en o dentro de un soporte de dispositivo) se denomina producto combinado (Lopez et al., 2019).

La regulación sanitaria de los MTAs en Estados Unidos está a cargo de la Oficina de Tejidos y Terapias avanzadas (OTAT) que forma parte del Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) (Messmer y Dennet, 2020). Para solicitar una autorización de un MTA se debe obtener la aprobación de un estudio clínico mediante una solicitud de nuevo medicamento en investigación (IND) y una autorización de comercialización a través de una Solicitud de Licencia de Productos Biológicos (BLA) (Lopez et al., 2019). Es preciso señalar que la FDA dispone de un conjunto de directrices que abarcan el marco y los factores necesarios para la química, fabricación y controles no clínicos, además de los requisitos clínicos para las terapias génicas o celulares (Messmer & Dennet, 2020).

Uno de los MTAs innovadores para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas de células B aprobados por la FDA como terapia génica son las CAR T-cells (Seimetz et al., 2019), las cuales modifican genéticamente la especificidad de las células T para permitir el reconocimiento de un antígeno diana deseado con fines terapéuticos (FDA, 2023b). En el 2022, la FDA emitió la guía “Consideraciones para el desarrollo de productos de CAR T-cells” con el objetivo de ayudar a los patrocinadores (incluyendo a los industriales y académicos) a desarrollar este tipo de terapia y brindar recomendaciones específicas sobre la calidad, producción y diseño de estudios clínicos. Debido a la complejidad de las CAR T-cells, se recomienda a los patrocinadores comunicarse con la OTAT que pertenece al CBER antes de enviar una solicitud de IND (Guía para la Industria-FDA, 2024). Según Elsallab y Maus (2023), el requerimiento de tener un BLA para un nuevo producto de CAR T-cells, ya sea producido mediante fabricación central o distribuida, sólo puede ser patrocinado por grandes empresas farmacéuticas y no es factible para centros académicos y entidades pequeñas. Cabe precisar que otras autoridades como EMA y TGA ya cuentan con mecanismos legislativos que pueden utilizarse para permitir la fabricación distribuida (red de sitios de fabricación distribuidas geográficamente).

En diciembre del 2016, con la finalidad de promover el desarrollo de terapias innovadoras, el Congreso modificó la sección 506 de la FDCA agregando una nueva sección 506(g) añadido por la sección 3033 de la Ley de Curas del Siglo XXI. En este texto, se aborda específicamente el desarrollo y la revisión acelerados de ciertas terapias designadas como terapias avanzadas de medicina regenerativa (RMATs) (Guía para la Industria-FDA, 2019). El principal objetivo de esto, fue

facilitar a los fabricantes la presentación de sus productos de forma más sencilla, rápida y con un costo reducido (Kidpun et al., 2022).

En el 2019, la FDA emitió una Guía para la Industria llamada “Programas acelerados de terapias de medicina regenerativa para enfermedades graves”, que brinda información a los patrocinadores de RMA Ts sobre el desarrollo y revisión de estas terapias. Además, esta guía proporciona consideraciones para el desarrollo clínico y oportunidades para interactuar con el personal de revisión de la OTAT al principio del desarrollo del producto (Guía para la Industria-FDA, 2019).

Según Kidpun et al. (2022), la elegibilidad como RMA T requiere el cumplimiento de 3 criterios:

- Cumplir con la definición de terapia de medicina regenerativa, es decir, debe ser una terapia celular, terapia génica, producto de ingeniería tisular terapéutica, producto de células y tejidos humanos, o cualquier producto combinado que utilice dichas terapias o productos.
- Tener como objetivo tratar, modificar, aliviar o curar enfermedades graves.
- La evidencia clínica preliminar que indique que la terapia de medicina regenerativa tiene el potencial de abordar necesidades médicas no satisfechas.

Se destaca que hasta diciembre del 2023, la FDA aprobó siete RMA Ts, siendo la primera aprobación el 05 febrero 2021, otorgada para el producto BREYANZI (CAR T-cells) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células B grandes (FDA, 2023c).

Por otra parte, la FDA refiere que los HCT/Ps son productos que consisten en células o tejidos humanos destinados a implantación, trasplante, infusión o transferencia a un receptor humano, que pueden ser “mínimamente manipulados” o “más que mínimamente manipulados” y de uso homólogo o no homólogo. Si el HCT/P tiene más que una manipulación mínima, se clasifica como producto biológico, medicamento o dispositivo (Guía para la Industria-FDA, 2020). Adicionalmente, la FDA define “manipulación mínima” para el tejido estructural como el procesamiento que no altera las características originales relevantes del tejido. Respecto a las células o tejidos no estructurales, “manipulación mínima” se refiere al procesamiento que no altere las características biológicas relevantes de las células o tejidos. Asimismo, define “uso homólogo” como la reparación, reconstrucción, reemplazo o suplementación de las células o tejidos de un receptor con un HCT/P que realiza la misma función o funciones básicas en el destinatario como en el donante. En caso se use el HCT/P para realizar otra función, se denomina función no homóloga (Lopez et al., 2019).

Es preciso mencionar que los HCT/Ps que son “mínimamente manipulados” y de “uso homólogo” deben cumplir con los criterios estipulados en el CFR 21 parte 1271.10(a) y son regulados bajo el CFR N° 21 parte 1271 y la sección 361 de la ley PHS. Por ejemplo, condrocitos autólogos, válvula cardíaca y córnea (Guía para la Industria - FDA, 2020).

Cabe mencionar que la FDA tiene disponible la Guía para la industria - FDA (2020) de productos HCT/Ps. En esta guía, se brinda orientaciones específicas que debe seguir la industria para interpretar la normativa de la FDA sobre manipulación mínima y uso homólogo.

En tanto, si los HCT/Ps son “más que mínimamente manipulados” o de “uso no homólogo”, son clasificados como producto biológicos, medicamentos o dispositivos y están regulados bajo la FDCA, la sección 351 de la Ley PHS, y las regulaciones aplicables (Guía para la Industria - FDA, 2020). De la misma manera, según Lopez et al. (2019), en Estados Unidos los HCT/Ps que son clasificados como producto biológicos que pueden ser llamados terapias avanzadas.

Como ejemplo de HCT/Ps que están regulados como productos biológicos son los AC, los cuales son manipulados y cultivados. Por ejemplo, el producto MACI (condrocitos autólogos cultivados sobre membrana de colágeno porcino), fue aprobado por la FDA el 13 de diciembre del 2016. Sin embargo, para otras autoridades sanitarias como EMA, lo clasifica como un MTA (Kim et al., 2022).

En esa misma línea, la FDA clasifica los productos basados en hMSC (manipulados sustancialmente) como HCT/Ps bajo la regulación de productos biológicos. Sin embargo, la EMA los clasifica como MTAs. La FDA adopta un enfoque basado en el riesgo (bajo, medio y alto) hacia la regulación de cualquier HCT/P. Para los productos basados en hMSC, la FDA los considera productos de alto riesgo que requieren una aprobación previa (BLA) para la comercialización (Lopez et al., 2020).

Debido a la complejidad de los MTAs, es necesario una colaboración reforzada entre las agencias regulatorias de la Unión Europea (UE) y Estados Unidos. Por ello, altos funcionarios de la EMA y FDA, reconocieron los retos normativos y acordaron fomentar el asesoramiento científico paralelo, así como reforzar la colaboración sobre enfoques científicos comunes en materia de regulación (Horgan

et al., 2020). Se enfatiza que debido a la naturaleza de los MTAs, cada autoridad reguladora define los criterios que debe cumplir un producto para clasificarlo como un MTA.

3.1.1.2. Unión Europea: EMA

La EMA tiene un amplio alcance del procedimiento centralizado, ya que emite una única aprobación que es efectiva para todos los países miembros de la UE. Es así que la autorización de comercialización de los MTAs, se realiza mediante el procedimiento centralizado solicitado a la EMA (EMA, 2023b). Sin embargo, las solicitudes de estudios clínicos se presentan individualmente a las autoridades nacionales competentes donde se llevará a cabo el estudio (Lopez et al., 2019).

Según Lopez et al. (2019), los MTAs se encuentran dentro del marco regulatorio de los productos biológicos. El marco jurídico general que regula los MTAs es el Reglamento (CE) N° 1394/2007 que fue introducido en 2007. Este reglamento generó la modificación de tres normativas: primero, de la Directiva 2001/83/CE (relacionado a medicamentos para uso humano) (EMA, 2023c). Segundo, de la Regulación 726/2004/EC (procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano), y tercero de la Directiva 2009/120/CE (requisitos técnicos y científicos de los MTAs). Asu vez, la modificación de la primera Directiva (2001/83/CE) generó la actualización de otros reglamentos y directivas que incluyen las Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), la farmacovigilancia, la protección de datos personales (Lee S & Lee J, 2023).

Cabe precisar que el Reglamento (CE) N° 1394/2007 contempla la exclusión de algunos medicamentos de ese procedimiento centralizado, cuya autorización

corresponde a las autoridades nacionales de cada estado miembro (AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023). Aquí tenemos como ejemplo la exclusión de los MTAs preparados ocasionalmente y empleados en un mismo estado miembro. Además, tenemos a los MTAs preparados en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado. Ello con el fin de cumplir con la prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida y destinado a un solo paciente.

Se destaca que el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) que forma parte de la EMA, es un comité multidisciplinario. La responsabilidad principal de este comité es clasificar; y evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los MTAs. A partir de junio de 2009, el CAT emite recomendaciones científicas sobre la clasificación de los MTAs (EMA, 2023c). A su vez, el CAT es responsable de preparar un borrador de opinión sobre la evaluación de cada solicitud de MTA al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). El CHMP hace las recomendaciones de aprobación, modificación, suspensión o denegación de una autorización de comercialización (Messmer y Dennet, 2020).

La UE cuenta con un conjunto de directrices "generales" que definen el marco principal de los requisitos reglamentarios y de desarrollo de las terapias avanzadas para llevar un producto hasta la aprobación de una posible licencia (Messmer & Dennet, 2020). A su vez, la EMA ha elaborado una serie de guías sobre el desarrollo, la clasificación y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de los MTAs. Además, recomienda el uso de guías específicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH,), ello para orientar a las empresas farmacéuticas y solicitantes (EMA, 2023d; EMA, 2023e; EMA, 2023f).

La EMA clasifica a los MTAs en tres tipos principales: medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular. Además incluye a los MTAs combinados, ya que algunos medicamentos de este tipo pueden contener uno o más dispositivos médicos como parte integral del medicamento (EMA, 2023a). Cabe resaltar que el Reglamento (CE) N° 1394/2007 refiere que los productos de ingeniería tisular (TEP),) contienen células o tejidos “manipulados por ingeniería”, los cuales tienen una manipulación sustancial o no están destinados para realizar la misma función en el receptor y el donante.

EMA clasifica a los AC manipulados que tienen el objetivo de reemplazar o reparar defectos del cartílago como MTAs, debido a su asociación con la regeneración, restauración o sustitución de tejidos. (Kim et al., 2022). Para la FDA, los AC manipulados son clasificados como HCT/Ps regulados como biológicos y para la TGA como productos biológicos (Kim et al., 2022).

Para la EMA, los productos basados en células estromales mesenquimales humanas (hMSC) son clasificados como MTAs en diferentes categorías: (a) terapia celular somática, contiene células sustancialmente manipuladas; (b) terapia génica, contiene o consiste en un ácido nucleico recombinante; (c) TEP, contiene o consiste en hMSC diseñadas para regenerar, reparar o reemplazar tejido dañado; y (d) MTA combinado, cuando un dispositivo médico se incorpora como parte integral del sistema basado en hMSC. Aparte, la EMA ha implementado estrategias que permiten la administración de productos basados en hMSC bajo exención hospitalaria. Esta exención solo aplica para el uso de productos fabricados de manera no industrial y deben ser administrados a un paciente específico bajo la supervisión y responsabilidad de un médico. La administración debe realizarse en

un hospital y se debe solicitar previamente autorización a las autoridades competentes (Lopez et al., 2020).

Con respecto a las terapias génicas, tenemos a las basadas en CAR las cuales representan un avance significativo en inmunoterapia. Muestra de ello es que hasta octubre 2023, la EMA ha aprobado seis medicamentos con CART-cells designados como medicamentos huérfanos (EMA, 2023g). La regulación sanitaria de estos MTAs está basada en el Reglamento de Terapias Avanzadas (CE) No. 1394/2007 (marco general de los MTAs), y Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos (CE) N° 141/2000. Asimismo, esta complementada por el Reglamento (CE) N° 847/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo. Debido a que la reglamentación vigente no es sostenible para la industria farmacéutica actualmente, estos reglamentos están bajo revisión (Giorgioni et al., 2023).

Es importante destacar que en el 2016, la EMA lanzó un programa llamado Priority Medicines (PRIME), con el fin de mejorar el desarrollo rápido de medicamentos dirigidos a una necesidad médica no cubierta como los MTAs. De esta manera, se busca garantizar un acceso más rápido a los pacientes. Esta vía acelerada no requiere grandes conjuntos de datos, pero se tiene la necesidad de evaluaciones de seguridad y eficacia más estrictas posteriores a la comercialización (Pizekska et al., 2022).

3.1.1.3. Australia: TGA

La autoridad sanitaria TGA usa el término MTAs para describir terapias innovadoras, las cuales clasifica en: terapia génica, terapia celular genéticamente modificada, terapia celular y tisular (clasificadas como productos biológicos clase 3 o 4), y terapia génica o terapia celular genéticamente modificada en combinación

con un dispositivo médico. Esta clasificación solo aparece en la web oficial de la TGA, pero en la práctica solo se utiliza de forma genérica el término productos biológicos para estos medicamentos (TGA,2023a). La regulación de los MTAs se basa en el marco general de la Ley de Productos Terapéuticos de 1989. Cabe destacar que las terapias avanzadas pueden ser reguladas como productos biológicos o como medicamentos recetados. En ambos casos, se aplica la Ley de Productos Terapéuticos de 1990 y sus respectivas reglamentaciones específicas. Es importante subrayar que la TGA exige que los patrocinadores consulten directrices específicas de la EMA sobre terapias avanzadas en relación con temas de calidad, estudios clínicos y no clínicos, así como identificación y mitigación de riesgos (TGA, 2023a).

Las terapia génicas que implican la manipulación *ex vivo* de células humanas, están reguladas como productos biológicos en virtud del artículo 32 de la Ley de Productos Terapéuticos de 1989. Por ejemplo, las CAR T-cells son MTAs que están regulados como productos biológicos clase 4 (producto de alto riesgo). Estos productos se manipulan más que mínimamente para introducir artificialmente una función de las células o tejidos que no es intrínseca a la célula o tejido original (Okamoto et al., 2022). Asimismo, los productos terapéuticos basados en células y tejidos humanos, también están regulados como productos biológicos (TGA, 2023a).

Por el contrario, los MTAs que implican la manipulación genética *in vivo* de células humanas están regulados como medicamentos recetados en virtud del artículo 23 de la Ley de Productos Terapéuticos 1989. Estos medicamentos contienen organismos genéticamente modificados que están destinados a ser

utilizados como agentes medicinales (TGA, 2023 b). La TGA elabora y publica en su página web los Informes Públicos Australianos de Evaluación (AusPARs) de medicamentos recetados, donde proporciona información sobre la evaluación y aprobación o denegatoria de una solicitud de autorización. Al realizar la búsqueda en los AusPARs se encontró Luxturna, indicado para el tratamiento de la distrofia retiniana hereditaria; y Zolgensma, para la atrofia muscular espinal. Ambos son medicamentos de terapias génicas que contienen vectores (medio de transporte para introducir material genético en el paciente) (TGA, 2023c).

Cualquier MTA, producto biológico o medicamento recetado que implique modificación genética también debe ser aprobado por la Oficina del Regulador de Tecnología Genética (OGTR) antes de la aprobación de la TGA. Asimismo, las solicitudes a la OGTR deben presentarse antes o al mismo tiempo que las solicitudes de registro a la TGA (TGA, 2023a).

Las solicitudes de autorización de los MTAs son evaluadas por la División de Autorización de Medicamentos Recetados, que se encarga de la terapia génica *in vivo*; o por la División de Productos Biológicos que se encarga de la terapia génica *ex vivo*, productos celulares y tejidos. Además, la TGA fomenta reuniones con los solicitantes previas a la presentación de solicitudes de autorización de los MTAs. Estas reuniones se realizan para abordar preguntas técnicas, así como para brindar asesoramiento sobre los requisitos regulatorios (TGA, 2023a).

Para solicitar el registro de un MTA, se debe presentar los ensayos clínicos; si el ensayo se realiza en Australia, se requiere una Notificación de Ensayo Clínico (CTN) o una Aprobación de Ensayo Clínico (CTA). En este último caso, la TGA

evalúa los datos científicos limitados con un enfoque en la seguridad (TGA, 2023 a). Cada autoridad sanitaria establece los criterios para clasificar un producto de terapia avanzada. Por ejemplo, los condrocitos autólogos (AC) manipulados están clasificados por la TGA (Ley de Productos Terapéuticos de 1989, Parte 3) como un producto biológico. Sin embargo, para la EMA están clasificados como un MTA (Kim et.,al 2022).

Según las Directrices Reguladoras Australianas para Productos Biológicos (ARGB), los AC son productos de tejidos y células humanas autólogas; es decir, se aplican a la misma persona. Con respecto a su procedimiento de aprobación, se presenta una solicitud denominada “Nueva Entidad Biológica” (NBE). La TGA debe revisar que la solicitud cumpla lo establecido en el artículo 32 de la Ley de Productos Terapéuticos de 1989, y en base a ello emitir su aprobación. (Kim et al., 2022).

Es preciso señalar que los productos celulares autólogos están excluidos de regulación sanitaria para su comercialización. Esto siempre y cuando sean fabricados en centros sanitarios bajo la supervisión de un médico registrado y no sean suministrados directamente al paciente (Elsallab y Maus, 2023).

La TGA no tiene en su página web una sección de productos aprobados de terapia avanzada, pero tiene el Registro Australiano de Productos Terapéuticos (ARTG). El ARTG es una base de datos pública de productos terapéuticos regulados como biológicos, dispositivos médicos y medicamentos que pueden suministrarse legalmente en Australia (TGA, 2023d). En el ARTG se encuentran datos relevantes del producto, un resumen público, ficha técnica e inserto. Por lo

mencionado, en esta base de datos encontraremos los productos de terapia avanzada regulados como biológicos (terapia celular, terapia tisular y terapia génica *ex vivo*) y como medicamentos recetados (terapia génica *in vivo*) (TGA, 2023e).

Para buscar condrocitos autólogos autorizados en el ARTG, se ingresa y se selecciona “biológicos”. Luego, se digita en el buscador “condrocitos” y finalmente aparecerá el listado de productos aprobados. Al realizar este ejercicio, se encontró que solo existe un producto autorizado llamado Ortho-ACI (terapia celular), el cual está clasificado como producto biológico clase 3 (TGA, 2023 d). Siguiendo la definición de MTAs, según la página web de la TGA, Ortho-ACI cumple con los requisitos para ser considerada una terapia avanzada.

De manera similar, los productos basados en células estromales mesenquimales humanas (hMSC) sin modificación genética están reguladas por la TGA como productos biológicos desde mayo de 2011, mediante enmiendas a la Ley de Productos Terapéuticos de 1989 (Parte 3-2A). No obstante, la EMA los considera como MTAs. La TGA basada en las ARGB, clasifica a los productos biológicos en clases del 1 al 4 según el riesgo que representan para la seguridad del paciente, siendo los productos basados en hMSC clasificados como clase 3 (riesgo medio) o clase 4 (alto riesgo) (Lopez et al., 2020). Al buscar hMSC en el ARTG , siguiendo el procedimiento previamente realizado para los condrocitos, no se encontraron productos aprobados por la TGA.

3.1.2. Países de la región

En esta sección se abordará la regulación sanitaria de los MTAs en Argentina, Chile y Brasil. Asimismo, se presentará la clasificación de estas terapias según sus respectivas autoridades sanitarias.

3.1.2.1. Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

La autoridad sanitaria en Argentina es la ANMAT, que desde el 2009 está acreditada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como Autoridad Reguladora de Referencia Regional Nivel IV, el máximo estándar del sistema regulatorio Panamericano (ANMAT, 2022).

La Disposición ANMAT N° 179/18 emitida en setiembre del 2018, estableció el marco regulatorio general para los MTAs, definiendo las competencias específicas de la ANMAT y los aspectos regulatorios relevantes. En el artículo 10 de esta norma, se estipula que los MTAs están sujetos a los mismos principios reglamentarios aplicables a los medicamentos obtenidos por biotecnología (biológicos). Sin embargo, debido a su naturaleza compleja se requieren requisitos técnicos específicos relacionados con los aspectos de calidad, así como estudios preclínicos y clínicos. Los estudios preclínicos y clínicos permiten demostrar la seguridad y eficacia del producto .

La ANMAT emitió en diciembre del 2019 un listado de guías internacionales de referencia relacionadas con la producción, control, registro y vigilancia de los MTAs basadas en las guías de la EMA. Es importante señalar que estas guías son utilizadas por la ANMAT para la evaluación de un MTA (ANMAT, 2023 a). Según la ANMAT, los MTAs se clasifican en las siguientes categorías: medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular (ANMAT, 2023b). La ANMAT, al igual que otras autoridades sanitarias, ya incluye la categoría de medicamento combinado de terapia avanzada, el cual se define como aquel que incorpora uno o más dispositivos médicos como parte

integrante del mismo (Disposición ANMAT N° 179/18, 2018). La definición y clasificación de los MTAs concuerdan con las disposiciones de la EMA.

Según la Disposición ANMAT N° 179/18 - 2018, las solicitudes de autorización para la comercialización deben presentarse conforme a lo estipulado para medicamentos biológicos y cumplir con los requerimientos específicos para los MTAs. Las solicitudes de autorización de terapias avanzadas se presentan ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, que forma parte del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) perteneciente a la ANMAT (Disposición ANMAT N° 179/18, 2018).

Se precisa que los sitios de fabricación de los MTAs deben cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. Laboratorios Craveri fue el primer fabricante que en el 2023 recibió la aprobación del INAME . Esta aprobación fue otorgada para la fabricación de medicamentos biológicos de terapias avanzadas, específicamente para productos de terapia celular e ingeniería tisular (Pharmabiz.net, 2023).

En la actualidad, la ANMAT ha autorizado un MTA llamado Zolgensma, indicado para la atrofia muscular espinal (considerada una ERH). Este medicamento ha sido aprobado por las autoridades de referencia como FDA, EMA y TGA. El avance de la ANMAT en la regulación de los MTAs demuestra que la autoridad sanitaria en Argentina está a la vanguardia con los avances científicos.

3.1.2.2. Chile: ISP (Instituto de Salud Pública)

La autoridad sanitaria en Chile es el ISP, que desde el 2016, al igual que la ANMAT, está acreditado por la OPS como Autoridad Reguladora de Referencia Regional Nivel IV (ISP, 2023a).

El ISP está a cargo del departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) y a través de este departamento otorga las autorizaciones sanitarias y registro de los productos farmacéuticos. La evaluación de las solicitudes de registro la realiza el Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de productos farmacéuticos nuevos y biológicos del ANAMED (ISP, 2023a ; ISP, 2023b).

El marco regulatorio para los productos farmacéuticos, incluidos los biológicos, se rige por el Decreto Supremo N° 3 del 2010 (D.S. N°3/10) Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. En su artículo 12°, define a los productos biológicos como “aquellas especialidades farmacéuticas cuya obtención y/o producción involucra a organismos vivos, así como sus fluidos o tejidos”. Dentro de la clasificación de los productos biológicos consideran a la terapia génica (D.S. N°3/10, 2010). Según Hechavarría et al. (2023), dado que el D.S. N°3/10 solo menciona a la terapia génica, las propuestas técnicas para regular los MTAs deberían incluir las otras dos terapias (celular e ingeniería tisular).

Hasta el momento, en Chile aún no se dispone de pautas regulatorias específicas para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los MTAs (Hechavarría et al., 2023). No obstante, el D.S. N°3/10 establece que para la evaluación de productos biológicos se consideran las guías y normativas internacionales, principalmente emitidas por la OMS, EMA y la ICH.

La Cámara de Innovación Farmacéutica (CIF) presentó una propuesta en 2021 ante el ANAMED, buscando cambios normativos para incluir la definición de terapias avanzadas en el artículo 12 del D.S. 03/2010. Asimismo, se buscaba la

creación de una Norma técnica para los MTAs con la finalidad de que los pacientes puedan acceder a estas terapias de forma oportuna (Consejo para la Transparencia, 2022).

En el 2022, el ISP aprobó Zolgensma (terapia génica), indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de dos años con atrofia muscular espinal (AME) (ISP, 2023c). Zolgensma ya había sido aprobado por la FDA (2019), EMA (2020) y la TGA (2021), lo que indica que el ISP sigue la tendencia de aprobaciones de las autoridades de referencia sanitarias. A pesar de la falta de una regulación sanitaria específica para los MTAs en Chile, esto no ha sido una barrera para la autorización de un MTA basado en terapia génica.

3.1.2.3. Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)

ANVISA es la autoridad sanitaria de Brasil y, al igual que la ANMAT y el ISP, está acreditada por la OPS, como Autoridad Reguladora de Referencia Regional Nivel IV (OPS, 2023).

En la actualidad, la ANVISA ha establecido la Resolución de la Dirección Colegiada (RDC) 505/2021 como el marco regulatorio para el registro de MTAs (ANVISA, 2023c). Según la ANVISA, los MTAs son productos biológicos utilizados para enfermedades complejas sin alternativas médicas disponibles (ANVISA, 2023c).

Los estudios clínicos forman parte del dossier de un MTA. Si los estudios se realizan en Brasil, requieren autorización previa de la ANVISA, según lo dispuesto en la RDC N° 506 de 27 de mayo de 2021 y sus actualizaciones (RDC N°506/2021, 2021).

Con respecto a la solicitud de un registro sanitario, el solicitante tiene derecho a presentar el expediente correspondiente de acuerdo con el formato de Documento Técnico Común (CTD), lo que permite una evaluación integral del expediente (RDC 505/2021, 2021). La evaluación de una solicitud de un MTA está a cargo de la Gerencia de Sangre, Tejidos, Células, Órganos y Productos de terapia avanzada (GSTCO), la cual pertenece al Segundo Consejo de ANVISA (ANVISA,2023d). Es necesario considerar que toda empresa involucrada en la fabricación de un producto de terapia avanzada deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), según lo establecido en la RDC N° 508, de 27 de mayo de 2021 y modificatorias (ANVISA, 2023c).

La RDC 505/2021 establece requisitos mínimos para el registro de los MTAs con el fin de que demuestren eficacia, seguridad y calidad para ser usados y comercializados en Brasil. Asimismo, los clasifica en dos: clase I, producto de terapia celular avanzada sometido a una mínima manipulación y que realiza en el receptor una función diferente a la que realiza en el donante; y clase II, producto de terapia celular avanzada sometido a manipulación extensa, producto de ingeniería de tejidos y producto de terapia génica. El producto de terapia celular avanzada está constituido por células humanas o sus derivados no definidos químicamente para uso autólogo (mismo receptor) o alogénico (otro receptor) en humanos. En tanto, el producto de ingeniería tisular está constituido por células humanas organizadas en tejidos u órganos, con o sin soporte estructural que realiza una función en el receptor que es diferente de la realizada en el donante. Finalmente, el producto de terapia génica contiene ácidos nucleicos recombinantes que impactan en la expresión de un gen (RDC 505/2021).

Además, la RDC 505/2021 establece que los MTAs no están sujetos a la obtención de un registro sanitario siempre y cuando sean elaborados: de manera no rutinaria para un paciente específico que tenga una condición de riesgo inminente de vida, para el tratamiento de enfermedades sin alternativa terapéutica disponible en el país, y estén bajo la responsabilidad de un profesional legalmente calificado. Sin embargo, estos MTAs que no están sujetos a registro sanitario, deben cumplir con el régimen de notificación (productos de terapia celular avanzada y productos de ingeniería tisular) y están sujetas a otras aprobaciones éticas aplicables, o autorización previa (terapia génica) de la ANVISA.

Debido a la complejidad de los MTAs, la ANVISA definió un grupo de expertos con experiencia científica para colaborar en la regulación sanitaria de estas terapias. El apoyo técnico en la evaluación de una solicitud de terapia avanzada lo brinda la Red Nacional de Expertos en Terapia Avanzada (RENETA). Además, RENETA brinda apoyo científico a la ANVISA en la formación de funcionarios públicos y colabora con el intercambio dinámico entre la Agencia y las universidades brasileñas (ANVISA, 2023e).

Existe la necesidad del desarrollo de MTAs en Brasil, por lo que las agencias de financiación en colaboración con el Ministerio de Salud (MS), Ministerio de Ciencia, Tecnología, Innovación y Comunicaciones (MCTIC) y Sistema Único de Salud (SUS), han publicado convocatorias para promover la investigación básica y clínica en terapias avanzadas. Así, los proyectos de investigación propuestos deben cubrir el desarrollo, pruebas no clínicas y los ensayos clínicos (Silveira et al., 2023).

3.1.3. Comparación de la regulación sanitaria entre los países de referencia y países de la región

La información relevante sobre la regulación sanitaria de los MTAs de los países de referencia , se muestra en la Tabla 1. Mientras que la información de los países de la región , se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1 Resumen de la regulación sanitaria de los MTAs tomada de las autoridades sanitarias de referencia.

Item	EMA	FDA	TGA
Denominación	Medicamentos de terapia avanzada	Productos biológicos	Productos biológicos
Oficina responsable de la evaluación	-CHMP (Comité de Medicamentos de uso humano): brinda opinión del producto. -CAT (Comité de Terapias Avanzadas): brinda el borrador de la opinión.	-Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas (OTAT): forma parte del Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER)	-División de Autorización de Medicamentos Recetados -División de Productos Biológicos
Tipo de procedimiento regulatorio	Centralizado (Unión Europea)	Único (Estados Unidos)	Único (Australia)
Clasificación	-Terapia génica -Terapia celular somática -Ingeniería tisular -MTAs combinados	-Terapia génica -Terapia celular - Productos combinados	-Terapia génica -Terapia celular genéticamente modificada -Terapia celular y tisular -Terapia génica o terapia celular genéticamente modificada combinadas con un dispositivo médico

Tabla 1 (Continuación)

Tema	EMA	FDA	TGA
Normativa de referencia	-Reglamento 1394/2007/CE (marco general para los MTAs) -Directiva 2001/83/CE - Regulación 726/2004/EC - Directiva 2009/120/CE	-Título 21 delCFR) parte 600-680 de la FDCA y la sección 351 de la Ley PHS -RMAT: Sección 506(g) de la FDCA, agregada por la sección 3033 de la Ley de Curas del Siglo XXI	-Ley de Productos Terapéuticos de 1989 -Ley de Productos Terapéuticos de 1990 (productos biológicos)

De acuerdo con la Tabla 1, solamente la EMA tiene un procedimiento centralizado para la evaluación y autorización de los MTAs. Ello permite la comercialización de un MTA dentro de toda la Unión Europea solo con tener la aprobación de un único registro sanitario. Asimismo, la EMA es la única autoridad sanitaria que tiene un comité específico y reglamento como marco general, además de directivas complementarias para evaluación y regulación de los MTAs. Esto permite concluir que la EMA es la autoridad sanitaria con mejor estructura organizacional y regulatoria para la autorización de los MTAs. Con respecto a la TGA, se precisa que es la única autoridad sanitaria que regula un MTA como producto biológico o medicamento recetado. Por ello, tiene dos áreas distintas para la evaluación de los MTAs, a diferencia de EMA y FDA que tienen solamente un área para esa actividad. Otro punto destacable es que la FDA y la TGA no utilizan el término MTA en sus regulaciones sanitarias. Sin embargo, sí hacen referencia a los tres tipos de terapias (génica, celular y de tejidos) en sus respectivas normativas.

Tabla 2 Resumen de la regulación sanitaria de los MTAs tomada de las autoridades sanitarias de los países de la región.

Tema	ANVISA	ANMAT	ISP
Denominación	Medicamentos de Terapia Avanzada	Medicamentos de Terapia Avanzada	Productos biológicos
Oficina responsable de la evaluación	-Gerencia de Sangre, Tejidos, Células, Órganos y Productos de terapia avanzada (GSTCO) -Red Nacional de Especialistas en Terapias avanzadas (RENETA)	-Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de la ANMAT	-Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de productos farmacéuticos nuevos y biológicos
Clasificación	-Producto de terapia avanzada clase I: terapia celular avanzada sometido a una mínima manipulación -Producto de terapia avanzada clase II: terapia celular avanzada sometido a manipulación extensa, producto de ingeniería tisular y producto de terapia génica.	-Medicamentos de terapia génica -Medicamentos de terapia celular somática -Productos de ingeniería tisular -Medicamento combinado de terapia avanzada	-Medicamentos de terapia génica

Tabla 2 (Continuación)

Tema	ANVISA	ANMAT	ISP
Normativa de referencia	-Resolución de la Dirección Colegiada (RDC) 505/2021	-Disposición ANMAT N° 179/18 (marco normativo general)	-Decreto Supremo N° 3 del 2010 (D.S. N°3/10), Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano
Clasificación según la OPS	Autoridad Reguladora de Referencia Regional Nivel IV		

Según la Tabla 2, se destaca que la ANVISA es la autoridad sanitaria regional con mayor experiencia en terapias avanzadas, dado que tiene un área y normativa específica para la evaluación y regulación de los MTAs. Se resalta que la ANMAT tiene la normativa para autorizar las cuatro categorías de los MTAs (toma la clasificación de EMA). En tanto, el ISP tiene una normativa limitada ya que solo autoriza una categoría (terapia génica). Por lo tanto, se considera a la ANMAT como la segunda autoridad de referencia a nivel de la región. Es importante considerar que la ANVISA, ANMAT y el ISP son autoridades de referencia nivel IV, y como autoridades competentes en regulación sanitaria están adaptándose a los cambios según el avance de la ciencia.

3.1.4. Análisis de las recomendaciones de la OMS y su aplicación en el Perú

La OMS publicó en el 2023 el Anexo 3 de la Serie de Reportes Técnicos 1048, titulado “Consideraciones en el desarrollo de un marco regulatorio para células y tejidos humanos y para medicamentos de terapia avanzada”. En estos reportes, se destaca la importancia de la convergencia global de las expectativas regulatorias y la armonización regulatoria de los MTAs para facilitar su acceso global. Esto será crucial para sustentar el desarrollo y el acceso oportuno a los pacientes, puesto que permitirá a los desarrolladores de MTAs presentar solicitudes regulatorias de manera más eficiente en diferentes jurisdicciones, generando impacto positivo en la reducción de costos.

Según la OMS, para autoridades reguladoras con experiencia mínima en la regulación de los MTAs y con sistemas de vigilancia de seguridad menos desarrollados, se recomienda que la autoridad reguladora autorice los MTAs luego

de un proceso de revisión regulatoria externa por parte de una autoridad regulatoria de referencia. Esto también incluye la evaluación de la evidencia clínica y no clínica, así como la implementación externa de medidas de vigilancia apropiadas. Todo esto está basado en los principios de Buenas Prácticas de Reliance (OMS, 2023).

Esta recomendación de la OMS aplicaría a la realidad peruana en su contexto actual. Para aplicar el Reliance, según FIFARMA, es necesario que las autoridades regulatorias definan que se puede utilizar el Reliance en los procesos regulatorios siempre que emitan un mecanismo de Reliance formal (FIFARMA, 2023). Esta recomendación debería ser considerada por nuestra autoridad sanitaria, dado que no tenemos un pronunciamiento formal sobre la aplicación del Reliance en los procesos regulatorios.

3.2. Autorizaciones de los MTAs y análisis de las indicaciones aprobadas

3.2.1. MTAs aprobados en los países de referencia

Después de revisar y recopilar los MTAs aprobados en los países de referencia, se presenta la Tabla 3. En esta tabla se proporcionan datos relevantes sobre estos MTAs, incluyendo el área terapéutica a la cual corresponde la indicación aprobada.

Tabla 3 MTAs aprobados por las autoridades sanitarias en los países de referencia.

N°	Nombre del producto	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
1	Allocord	Para su uso en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio adecuado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afectan al sistema hematopoyético hereditarios, adquiridos o resultantes de un tratamiento mieloablativo.	TC	Oncohematología	30/05/2013	FDA
2	Clevecord		TC	Oncohematología	01/09/2016	FDA
3	Ducord		TC	Oncohematología	04/10/2012	FDA
4	Hemacord		TC	Oncohematología	03/04/2013	FDA
5	HPC, Sangre del cordón umbilical (Clinimmune Labs)		TC	Oncohematología	24/05/2012	FDA
6	HPC, Sangre del cordón umbilical (MD Anderson)		TC	Oncohematología	21/06/2018	FDA
7	HPC, Sangre del cordón umbilical (LifeSouth)		TC	Oncohematología	13/06/2013	FDA
8	HPC, Sangre del cordón umbilical (Bloodworks)		TC	Oncohematología	28/01/2016	FDA

Fuente: Elaboración propia con base en las siguientes fuentes.

FDA: Productos aprobados de terapia celular y génica

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

EMA: Principales datos trimestrales del CAT y MTAs aprobados – octubre 2023

https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-and-approved-atmps-october-2023_en.pdf

TGA: Registro Australiano de Productos Terapéuticos (ARTG)

<https://www.tga.gov.au/resources/artg>

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
9	Abecma	Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario	TG	Oncohematología	18/08//2021 26/03/2021	EMA FDA
10	Adstiladrin	Cáncer de vejiga no invasivo muscular (NMIBC) que no responde al bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	TG	Uro-oncología	16/12/2022	FDA
11	Amtagvi	Tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico tratados previamente con un anticuerpo bloqueante de PD-1 y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF con o sin un inhibidor de MEK.	TC	Oncodermatología	16/02/2024	FDA
12	Breyanzi	Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma de células B de alto grado (LCBAG), linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular de grado 3B (LF3B)	TG	Oncohematología	4/04//2022 5/02/2021	EMA FDA (RMAT)
13	Carvykti	Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos	TG	Oncohematología	25/05//2022 28/02/2022 06/06/2023	EMA FDA TGA
14	Casgevy	Anemia de células falciformes (SCD) en pacientes de 12 años y mayores con crisis vasooclusivas (COV) recurrentes	TG	Trastorno genético hematológico	08/12/2023	FDA (RMAT)

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
15	Elevidys	Pacientes pediátricos ambulatorios de 4 a 5 años con distrofia muscular de Duchenne (DMD) con una mutación confirmada en el gen <i>DMD</i>	TG	Trastorno genético neuromuscular	22/06/2023	FDA
16	Gintuit	Indicado para la aplicación tópica en un lecho de herida vascular creado quirúrgicamente para el tratamiento de afecciones mucogingivales en adultos	TEP	Trastorno mucogingival	09/03/2012	FDA
17	Hemgenix	Tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos	TG	Trastorno genético hematológico	20/02//2023 22/11//2022	EMA FDA
18	Imlygic	Tratamiento local de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en pacientes con melanoma recurrente	TG	Oncodermatología	27/10/2015 16/12/2015	FDA EMA
19	Kymriah	LLA de células B refractaria en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad. LBDCG en recaída o refractario (R/R)	TG	Oncohematología	23/08/2018 30/08/2017 19/12/2018	EMA FDA TGA
20	Lantidra	Diabetes tipo 1 que no pueden alcanzar el objetivo de HbA1c	TC	Enfermedad metabólica	28/06/2023	FDA
21	Laviv	Indicado para mejorar el aspecto de las arrugas de moderadas a arrugas moderadas a graves del surco nasogeniano en adultos	TC	Dermatología	21/06/2011	FDA

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
22	Luxturna	Distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables	TG	Trastorno genético de la retina	22/11/2018 19/12/2017 5/08/2020	EMA FDA TGA
23	Lyfgenia	Pacientes de 12 años de edad o mayores con anemia de células falciformes y antecedentes de eventos vasooclusivos	TG	Trastorno genético hematológico	08/12/2023	FDA (RMAT)
24	Maci	Reparación de defectos del cartílago de espesor total sintomáticos, únicos o múltiples de la rodilla.	TEP	Enfermedad articular	13/12/2016	FDA
25	Omisirge	Adultos y pacientes pediátricos de 12 años y mayores con neoplasias hematológicas que están planificados para un trasplante de sangre de cordón umbilical	TC	Oncohematología	17/04/2023	FDA
26	Provenge	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (refractario a hormonas) asintomático o mínimamente sintomático	TC	Uro-oncología	29/04/2010	FDA
27	Rethymic	Reconstitución inmunitaria en pacientes pediátricos con atimia congénita	TEP	Trastorno del sistema inmune	08/10/2021	FDA RMAT
28	Roctavian	Hemofilia A grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables	TG	Trastorno genético hematológico	24/08//2022 30/06//2023	EMA FDA (RMAT)

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
29	Skysona	Retardar la progresión de la disfunción neurológica en niños de 4 a 17 años de edad con adrenoleucodistrofia cerebral activa y temprana (CALD)	TG	Trastorno genético - cerebral	16/09/2022	FDA
30	Stratagraft	Quemaduras térmicas que contienen elementos dérmicos intactos (quemaduras profundas)	TEP	Lesión del tejido- Otros	15/6/2021	FDA (RMAT)
31	Tecartus	Linfoma de células del manto (LCM) en R/R LLA de precursores de células B en R/R	TG	Oncohematología	14/12/2020 24/07/2020 21/07/2021	EMA FDA TGA
32	Vyjuvek	Tratamiento de heridas en pacientes de 6 meses de edad y mayores con epidermólisis ampollosa distrófica (DEB) con mutación(es) en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1)	TG	Trastorno genético del tejido conectivo	19/05/2023	FDA (RMAT)
33	Yescarta	LBDCG y linfoma B de alto grado (LBAG) en R/R, LBDCG en R/R y LBPM Linfoma folicular (LF) en R/R.	TG	Oncohematología	23/08/2018 18/10/2017 11/02/2020	EMA FDA TGA
34	Zynteglo	Pacientes adultos y pediátricos con β -talasemia que requieren transfusiones periódicas de glóbulos rojos (RBC)	TG	Trastorno genético hematológico	17/08/2022	FDA

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
35	Zolgensma	Atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en los genes <i>SMN1</i> y <i>SMN2</i> .	TG	Trastorno genético neuromotor	18/05//2020 24/05/2019 4/03/2021	EMA FDA TGA
36	Alofisel	Tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve	TC	Enfermedad inflamatoria intestinal	23/03/2018	EMA
37	Ebvallo	Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años con enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr (EBV+ PTLD) en R/R	TC	Enfermedad del sistema linfático	16/12//2022	EMA
38	Holoclar	Deficiencia de células madre limbares de moderada a grave	TEP	Oftalmología	17/02/2015	EMA
39	Libmeldy	Leucodistrofia metacromática (LDM) caracterizada por mutaciones paralelas en el gen de la arilsulfatasa A (ARSA) en niños	TG	Trastorno genético-neurometabólico	17/12//2020	EMA
40	Ortho-ACI	Tratamiento de lesiones cartilaginosas asociadas a la rodilla, la rótula y el tobillo, de grado III o IV de ICRS*	TC	Enfermedad articular	26/05/2017	TGA
41	Spherox	Reparación de lesiones sintomáticas del cartílago articular del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla (grado III o IV de ICRS*)	TEP	Enfermedad articular	10/07/2017	EMA
42	Strimvelis	Inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID)	TG	Trastorno genético - sistema inmune	26/05/2016	EMA

Tabla 3 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
43	Upstaza	Pacientes de 18 meses y mayores con diagnóstico confirmado clínica, molecular y genéticamente de deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) y con un fenotipo grave	TG	Trastorno genético-neurometabólico	18/07//2022	EMA

TG: terapia génica; TC: terapia celular; TEP: producto de ingeniería tisular

HPC: células progenitoras hematopoyéticas

RMAT: Terapia avanzada de medicina regenerativa

*ICRS: Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago

Según la información de la Tabla 3, se ha determinado que la FDA, EMA y TGA aprobaron 35, 18 y 7 MTAs, respectivamente. Para la FDA y TGA, se revisaron las aprobaciones de hasta febrero de 2024, y para la EMA hasta octubre de 2023 (fecha del último reporte elaborado por la EMA) (EMA, 2023g).

La FDA es la única autoridad sanitaria que ha aprobado 8 MTAs para la misma indicación. Estos contienen células progenitoras hematopoyéticas (HPC), que son células inmaduras que pueden convertirse en todos los tipos de células sanguíneas (NIH 2024), y son obtenidas de la sangre del cordón umbilical. Los HPC están clasificados como un HCT/P, pero son regulados como productos biológicos. Además, los HPC deben cumplir con la guía de solicitud de producto biológico para sangre de cordón umbilical/placentaria alogénica y mínimamente manipulada (Guía HPC, cordón umbilical 2014). Así también, Warret y Harris (2020), y Seoane et al. (2019) consideran que los HPC aprobados por la FDA son considerados como MTAs. Sin embargo, la EMA considera que estos productos no cumplen con la definición de MTA, ello debido a que no han tenido una manipulación sustancial y están destinados a ser utilizados para la misma función esencial en el receptor y en el donante (Seoane et al.,2019). Por tal razón, los HPC se clasifican como tejidos y células regulados según la Directiva 2004/23/CE. Esta directiva define los estándares de calidad y seguridad durante todos los pasos del proceso de trasplante, además de tener otras directivas complementarias (Comisión Europea, 2024). Del mismo modo, la TGA tampoco considera a los HPC como MTAs, en su lugar los clasifica como componentes sanguíneos y están regulados principalmente por la Ley de Productos Terapéuticos de 1989 y sus normas complementarias (TGA, 2023f). Las diferentes regulaciones para los HPC obtenidos de la sangre del cordón

umbilical mencionadas anteriormente, demuestran que no existe una armonización en su clasificación y regulaciones sanitarias. Adicionalmente, según la OMS, los HPC que tienen una manipulación mínima y que proporcionan las mismas funciones esenciales en el receptor que en el donante no son considerados MTAs (OMS, 2023).

De los 43 productos aprobados en total, 21 están basados en terapias génicas, 17 en terapia celular y 5 en ingeniería tisular. Es relevante señalar que de los 18 productos aprobados por la EMA, 14 se basan en terapia génica. Esta información concuerda con la reportada por el Instituto Paul Ehrlich (PEI), una de las autoridades reguladoras alemanas (PEI, 2024). Asimismo, estos resultados coinciden con los reportados por Lee S y Lee J (2023), quienes documentaron que hubo más de 10,000 estudios clínicos de terapias génicas y celulares en las fases 1, 2 y 3 hasta agosto de 2022.

Con respecto al número de aprobaciones de los MTAs, en el 2023 la FDA aprobó 7 nuevos MTAs, siendo 6 de ellos terapias génicas. Mientras que la EMA y la TGA solo aprobaron 1 MTA cada uno (EMA, terapia génica; y TGA, terapia celular). Del mismo modo, en el 2022, la FDA aprobó 5 MTAs y la EMA 4. Por lo tanto, la FDA es la autoridad sanitaria que ha autorizado más MTAs durante los años 2022 y 2023.

3.2.2. MTAs aprobados en los países de la región

Después de revisar y recopilar todos los MTAs aprobados en los países de la región, se presenta la Tabla 4. En esta tabla se proporcionan datos relevantes de los MTAs, incluyendo el área terapéutica a la cual corresponde la indicación aprobada.

Tabla 4 MTAs aprobados por las autoridades sanitarias en los países de la región.

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
1	Carvykti	Mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos tres tratamientos previos	TG	Oncohematología	30/03/2022	ANVISA
2	Kymriah	LLA de células B refractaria en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad LBDCG en R/R	TG	Oncohematología	18/02/2022	ANVISA
3	Luxturna	Distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables	TG	Trastorno genético de la retina	31/07/2020	ANVISA
4	Tecartus	LCM en R/R LLA de precursores de células B en R/R	TG	Oncohematología	12/2023	ANVISA

Tabla 4 (Continuación)

N°	Nombre	Indicación	Tipo de MTA	Área terapéutica	Fecha autorización	Autoridad Referencia
5	Yescarta	LBDCG y linfoma B de alto grado (LBAG) en R/R LBDCG en R/R y LBPM Linfoma folicular (LF) en R/R.	TG	Oncohematología	02/2022	ANVISA
6	Zolgensma	Atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en los genes <i>SMN1</i> y <i>SMN2</i>	TG	Trastorno genético neuromotor	14/08//2020 08/11/2022 13/01/2021	ANVISA ISP ANMAT

Fuente: Elaboración propia con base en los siguientes datos.

ANVISA: Registro de Producto de Terapia Avanzada en Brasil

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZGRiYTU4ZTltMDY0Ny00M2E2LTlkYWVtNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>

ANMAT: Índice de Disposiciones de la ANMAT a texto completo

<https://boletin.anmat.gob.ar/index.asp>

ISP: Ficha Producto

<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2945/22>

Según la información de la Tabla 4, se determinó que la ANVISA aprobó 6 MTAs, mientras que la ANMAT y el ISP aprobaron 1 MTA cada uno, Es importante remarcar que las 6 terapias avanzadas aprobadas están basadas en terapias génicas y que también fueron aprobadas por las autoridades reguladoras de referencia. ANVISA fue la primera autoridad de la región que autorizó un MTA, lo cual la convierte en la agencia pionera y con mayor experiencia en terapias avanzadas.

3.2.3. Análisis de la tendencialas indicaciones de los MTAs aprobados

En base a la información de las Tablas 3 y 4, se analizaron las indicaciones aprobadas en los países de referencia y países de la región.

De los 43 productos aprobados por las 3 autoridades de referencia, como la FDA, EMA y TGA, se concluye que el 34.8% (15) de los MTAs están indicados para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, 11.6% (5) para trastornos genéticos hematológicos y 18.6% (8) para otros trastornos genéticos (Tablas 5). Así también, Lee S y Lee J (2023) concluyeron que las terapias génicas y celulares se han dirigido principalmente a cánceres, enfermedades raras o enfermedades graves para las cuales aún no se han desarrollado medicinas alternativas. Además, Arabi et al. (2022) determinaron que los estudios clínicos de terapias génicas están dirigidas principalmente al tratamiento de cánceres hematológicos, así como trastornos monogénicos (mutación de un único gen) y poligénicos (alteración de dos o más genes).

Por lo tanto, la industria farmacéutica apuesta por el desarrollo de terapias para enfermedades oncohematológicas y trastornos genéticos a fin de cubrir una necesidad médica no satisfecha.

Tabla 5 Áreas terapéuticas organizadas en base a las indicaciones aprobadas en los países de referencia.

Nº	Área terapéutica	Tipo de MTA	Nro MTA	%
1	Oncohematología	TG TC	6 9	34.8
2	Trastorno genético hematológico	TG	5	11.6
3	Otros trastornos genéticos	TG	8	18.6
4	Enfermedad articular	TC TEP	1 2	7
5	Oncodermatología	TG TC	1 1	4.7
6	Uro-oncología	TG TC	1 1	4.7
7	Otras enfermedades	TEP TC	3 5	18.6
	Total		43	100%

De los 6 productos aprobados por la ANVISA, ANMAT y el ISP, 4 de ellos son para enfermedades oncohematológicas (linfoma, mieloma, leucemia), 1 para trastorno genético (retina) y 1 para trastorno genético neuromotor (Tabla 6). Las indicaciones para las cuales estos MTA han sido aprobados, coinciden con las aprobadas por las autoridades de referencia, donde las enfermedades oncohematológicas y genéticas lideran las indicaciones aprobadas.

Tabla 6 Áreas terapéuticas organizadas en base a las indicaciones aprobadas en los países de la región.

Nº	Área terapéutica	Clasificación MTA	Nro MTA	%
1	Oncohematológica	TG	4	66.7
2	Trastorno genético de la retina	TG	1	16.6
3	Trastorno genético neuromotor	TG	1	16.7
		Total	6	100%

3.3. Enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs en el Perú

3.3.1 Situación de la disponibilidad de data de enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs

El cáncer y las enfermedades genéticas son los dos grupos principales de indicaciones de los MTAs aprobados en los países de referencia y de la región.

La fuente de datos sobre enfermedades oncológicas para este trabajo fue el GLOBOCAN 2020, el cual brinda una estimación de nuevos casos en cada país a nivel mundial. Esta información está basada en los datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), órgano que forma parte de la OMS (GLOBOCAN, 2024).

Con respecto a las enfermedades genéticas, se determinó que estas se encuentran dentro del Listado de las ERH según la RM 230-2020-MINSA (MINSA, 2020). Si bien tenemos la Ley 29698 que declara de interés nacional y preferente la atención y el tratamiento de personas que padecen estas enfermedades, todavía no tenemos disponible un registro nacional completo de pacientes diagnosticados.

Además, es preciso señalar que para determinar el número de pacientes elegibles para el uso de un MTA (cáncer o enfermedades genéticas), se requiere un estudio epidemiológico a nivel nacional que permita coleccionar, resumir y analizar los datos correspondientes.

3.3.2. Data disponible de las enfermedades candidatas a tratamiento por MTAs

Los datos de las enfermedades oncológicas se presentan en la Tabla 7. Estos datos han sido tomados de GLOBOCAN 2020.

Tabla 7 Casos de pacientes con enfermedades oncológicas en el Perú.

N°	Enfermedad	Nro nuevos casos (2020)	Nro MTAs
1	Linfoma no-Hodgkin	3216	4
2	Mieloma múltiple	850	2
3	Leucemia	2 522	2
4	Cáncer de vejiga	1105	1
5	Cáncer de próstata	8700	1

Fuente: Globocan 2020

De la Tabla 7 se determinó que las enfermedades oncohematológicas (linfoma no-Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia) presentaron 6588 nuevos casos en el 2020. Actualmente se dispone de 8 MTAs aprobados por los países de referencia para su tratamiento. Asimismo, para el cáncer de próstata y vejiga se dispone de 1 MTA para cada uno de ellos.

Con respecto a las ERH, según lo señalado en la RM 230-2020-SA (MINSA, 2020), ponen en peligro de muerte o invalidez crónica a los pacientes, tienen dificultades para su diagnóstico y los datos epidemiológicos son escasos. Al realizar la búsqueda, no se encontró datos relevantes sobre el número de pacientes diagnosticados con una ERH en el Perú. Por lo que, a modo de referencia, se considera que estas enfermedades tienen una frecuencia menor a 1 por cada 100 000 habitantes. En ese sentido, se verificó si las indicaciones aprobadas de los MTAs se encuentran en el Listado de ERH. Se determinó que 9 ERH tienen

tratamientos con MTAs basados en terapia génica que ya fueron aprobados por los países de referencia (Tabla 3).

Tabla 8 Listado de ERH en el Perú candidatas a tratamiento por MTAs.

N°	Enfermedades raras o huérfanas
1	Anemia falciforme con y sin crisis
2	Distrofia muscular
3	Epidermólisis bullosa distrófica
4	β -talasemia
5	Deficiencia de la adenosina deaminasa (ADA)
6	Distrofia hereditaria de la retina
7	Atrofias musculares espinales hereditarias
8	Hemofilia A (Deficiencia hereditaria del factor VIII)
9	Hemofilia B (Deficiencia hereditaria del factor IX)

De las ERH de la Tabla 8, la atrofia muscular espinal (AME) es la única que tiene un MTA aprobado en Brasil, Argentina y Chile, que es Zolgensma (terapia génica). AME es una enfermedad neuromuscular neurodegenerativa hereditaria que afecta las células nerviosas (neuronas motoras) en un área de la médula espinal llamada cuerno anterior, y ocurre principalmente en niños (CONETEC, Informe N°1-2021 e INS, Evaluación N°1-2023). Los pacientes con AME tienen un gen faltante o mutado de la neurona motora de supervivencia 1 (*SMN1*), localizado en la región cromosómica 5q, lo cual produce niveles insuficientes de la proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN) (CONETEC, Informe N°1-2021). AME tiene una prevalencia mundial aproximada de 1 por cada 30 000 personas y una incidencia estimada de 1 en 10 000 nacidos vivos. La esperanza de vida varía dependiendo del tipo clínico de AME (I, II, III, IV). La sobrevida de la forma con mayor incidencia (AME tipo I) varía del 30 al 70% cada año de vida (CONETEC, Informe N°1-2021). Los bebés con AME tipo I tienen problemas

relacionados con la función motora (mantener la cabeza erguida, succionar y respirar) que pueden estar presentes al nacer o a los 6 meses de edad. La mayoría de los pacientes con AME de inicio infantil no sobreviven la primera infancia debido a insuficiencia respiratoria (ANVISA, 2023f).

Actualmente, sólo se dispone de tratamiento sintomático para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos incapacitantes, así como el tratamiento de soporte nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones (CONETEC, Informe N°1-2021). El MTA Zolgensma, ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años diagnosticados con AME tipo I. Argentina ha gestionado el acceso a Zolgensma para dichos pacientes siempre que cumplan con los criterios de inclusión, tengan un dictamen favorable de la Comisión Nacional para pacientes con atrofia muscular espinal, y que cuenten con expresa indicación médica del tratamiento (Resolución 1234/ 2023-Ministerio de Salud). Esto es un ejemplo de que debido a una necesidad médica no satisfecha, las autoridades sanitarias determinan que se requiere el acceso a las nuevas terapias para mejorar la calidad de la atención de la salud y calidad de vida del paciente.

3.4. Propuestas aplicables para la implementación de una regulación sanitaria para los MTAs en Perú

3.4.1. Discusión

Debido a la complejidad de los MTAs, cada autoridad sanitaria tiene una regulación para su autorización y comercialización; a fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia. Con respecto a la denominación de estas terapias como MTAs en los países de referencia, la EMA es la única que la utiliza. En tanto, la FDA y la

TGA no emplean dicha denominación. En su lugar, la FDA utiliza los términos de terapia génica y celular (Hechavarría et al., 2023). Mientras que la TGA solo menciona el término MTA en su página web oficial, y generalmente se refiere a estos medicamentos como productos biológicos (TGA, 2023a). En base a lo mencionado, se hace necesario un proceso de armonización o un pronunciamiento oficial sobre la equivalencia de los términos por parte de los entes reguladores.

Es preciso señalar que debido a la complejidad de los MTAs, su definición y clasificación deben basarse en un análisis integral considerando el tipo de producto, su procesamiento (manipulación), indicación y mecanismo de acción propuesto (Hechavarría et al., 2023).

Según el Reglamento (CE) No 1394/2007, que es el marco general que regula los MTAs en la EMA, para que las células o tejidos sean considerados como objeto de una manipulación sustancial, estos no deben estar incluidos en su listado de manipulaciones. De lo contrario, se consideraría una manipulación mínima. Por otro lado, la FDA tiene una definición diferenciada de manipulación mínima, dependiendo si el producto está compuesto o no por tejido estructural. En ese sentido, si un HCT/P no cumple con los criterios de manipulación mínima, se considera que ha sido sometido a una manipulación sustancial. Por lo tanto, podría cumplir con la definición según EMA, siempre que el HCT/P tenga la finalidad de reparar, generar o sustituir tejidos (Lopez et al., 2019). Por consiguiente, el desarrollador debe considerar las regulaciones de cada autoridad sanitaria para determinar si su producto es considerado con o sin manipulación mínima, con el fin de clasificarlo como terapia avanzada. Estas diferencias en las terminologías

utilizadas por las agencias reguladoras se evidencian en el estudio de Lopez et al. (2020).

Para la EMA, existe una clara diferenciación entre la regulación de los productos celulares y tisulares a los que considera como terapias avanzadas; y otros productos que están reguladas por otros marcos legales como los del sistema sanguíneo o las leyes de trasplantes. La FDA utiliza una clasificación más amplia de productos biológicos y considera a las terapias avanzadas dentro de la regulación de estos productos (Lopez et al., 2019). Aunque la TGA establece una diferenciación sobre los productos biológicos clasificados como terapias avanzadas, al igual que la FDA, los regula como productos biológicos (TGA, 2023a).

Durante la revisión de los MTAs aprobados por las autoridades de referencia, se observa que las células progenitoras hematopoyéticas (HPC) obtenidas del cordón umbilical son clasificados como terapias avanzadas por la FDA, mientras que para la EMA y TGA corresponden a otras categorías. Este punto se discutió en la sección 3.2.1, donde se concluyó que es necesario una armonización regulatoria sobre los HPC mínimamente manipulados. Esta armonización regulatoria debe incluir las recomendaciones de la OMS, quien no los clasifica como terapias avanzadas. Por lo tanto, es imprescindible que los desarrolladores interactúen con las autoridades regulatorias para recibir orientación sobre el desarrollo y clasificación de su producto de investigación, así como las vías regulatorias para solicitar su autorización.

Para la elaboración de la Tabla 3 donde se muestran los MTAs aprobados por las autoridades sanitarias de referencia, se encontró que solo la EMA emite trimestralmente un reporte regulatorio de los MTAs aprobados, tipo de terapia y designación de medicamento huérfano. Asimismo, informa sobre el número de solicitudes de MTAs, evaluaciones, desestimientos y otros datos (EMA, 2023g). Este enfoque permite el monitoreo sobre el avance de estos productos en la Unión Europea. Por otra parte, la FDA cuenta con una sección de terapias génicas y celulares aprobadas en su página web oficial, y para clasificar la terapia se debe revisar la ficha técnica del producto. En el caso de la TGA, dispone de una base de datos llamada ARTG que permite buscar productos autorizados e incluye la clasificación del mismo. Para mejorar el monitoreo de los MTAs aprobados, evaluados, denegados y retirados; es fundamental disponer de reportes emitidos por las autoridades reguladoras. Estos reportes deben contener información relevante, similar al reporte trimestral de EMA, a fin de evaluar también el desempeño de las entidades reguladoras y monitorear el avance de las terapias avanzadas en sus respectivos países.

Con respecto a Brasil, las definiciones utilizadas para describir los MTAs y la documentación relativa al perfil de seguridad y eficacia son similares a las utilizadas por la FDA y EMA. Esto demuestra que la convergencia regulatoria es imprescindible para simplificar procesos regulatorios. La diferencia significativa entre la ANVISA y las otras agencias reguladoras, es que esta agencia proporciona de manera más detallada la clasificación de terapia celular (Kidpun 2022). Además, las regulaciones de la ANVISA están alineadas con el marco regulatorio

internacional a través de las directrices de la ICH, como también lo señala Silveira et al. (2023).

Debido a las diferencias en las terminologías utilizadas por las autoridades de referencia sobre los MTAs, es necesario un proceso de convergencia entre ellas. Una de las medidas podría ser contar con más directrices comunes como las establecidas por la ICH . También se puede incrementar el asesoramiento científico desde el inicio del ciclo de vida del medicamento y el seguimiento posterior a la autorización para la generación de datos, lo cual está en línea con el estudio de Lopez et al. (2020). Es necesario que la regulación sanitaria sea adaptable. Esto permitirá un enfoque individual basado en el beneficio terapéutico potencial versus los riesgos del producto. Todo ello facilitará la aprobación del registro sanitario y permitirá el uso clínico del producto en pacientes (Silveira et al., 2023).

Con respecto a las autoridades reguladoras de la región, la ANMAT (Argentina) recomienda el uso de las guías internacionales basados en la EMA para determinados requisitos técnicos científicos. Para lo demás, se permite el uso de otras referencias internacionales como las directrices de la ICH, FDA, entre otras. La ANVISA (Brasil) tiene una regulación alineada con el marco regulatorio internacional, tanto de agencias como la EMA y FDA, a través de las directrices de la ICH.

Un caso particular es la agencia ISP (Chile) la cual, bajo su marco regulatorio vigente, solo tiene el alcance para regular terapias génicas. Para la evaluación de estas terapias, consideran las guías y normativas internacionales emitidas

principalmente por la OMS, EMA y la ICH. Sin embargo, el ISP tiene pendiente incluir las otras terapias (celular y tisular) en su regulación sanitaria.

Considerando este panorama, los países de la región tienen un marco regulatorio de los MTAs siguiendo los lineamientos de la ICH y la EMA. Por lo tanto, el objetivo final sería considerar la clasificación de los MTAs en base a lo estipulado por la EMA. Ello nos convertiría en una región atractiva para la industria farmacéutica y nos permitiría tener un mayor acceso a los MTAs. Por todo ello, com resultado de la presente investigación, se hacen las siguientes propuestas:

3.4.2. Modificación del Decreto Supremo N° 011-2016-SA

Dado que en nuestro país no existe una regulación para las MTAs, el objetivo inicial sería tener el marco legal que incorpore a los MTAs como productos biológicos. Es así que, se propone modificar el Artículo 103 del Decreto Supremo N° 011-2016-SA (Anexo A). Este sería el primer paso para tener el marco legal de los MTAs en el Perú (Figura 2).



Figura 2. Secuencia propuesta para la modificatoria del D.S. N° 011-2016.SA

3.4.3. Propuesta de un Reglamento que regule los MTAs

Asimismo, se propone la creación de un Reglamento que regule la presentación y contenido de los documentos requeridos para la inscripción y reinscripción de los MTAs (Anexo B). En ese reglamento se incluirá la definición de MTAs y su

clasificación según los lineamientos de EMA. Para los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia, se considerará también las guías de la ICH, FDA, y de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada) (Figura 3).



Figura 3 Secuencia propuesta para la creación del Reglamento de los MTAs.

3.4.4. Aplicación del Reliance

El Perú carece de experiencia en terapia génica, celular y tisular; y no cuenta con un sistema robusto de farmacovigilancia. Por ello, se propone tomar las recomendaciones de la OMS en referencia a la aplicación del Reliance. Si bien no tenemos una normativa legal que lo estipule, nuestra autoridad sanitaria aplica el reliance para ciertos aspectos regulatorios como:.

- El reconocimiento del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de un fabricante emitido por una autoridad de un país de referencia o PAVS.
- La reducción de los requisitos para el registro de medicamentos que provienen de países de referencia o PAVS.
- La reducción del tiempo de evaluación para el registro de medicamentos y productos biológicos (45 días calendario) para el tratamiento de ERH, de acuerdo con la Ley 31738 que modifica la Ley 29698 (Ley que declara de interés Nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen de ERH).

IV. CONCLUSIONES

- La denominación MTAs es utilizada por la EMA y la OMS. La EMA es la única autoridad de referencia internacional que tiene un reglamento como marco general para los MTAs. La FDA, EMA y TGA utilizan diferentes terminologías sobre las terapias avanzadas. Por lo cual, es necesario una convergencia regulatoria entre las autoridades reguladoras sobre las terminologías y requisitos para definir y clasificar a estas terapias.
- A nivel de la región; la ANVISA, ANMAT y el ISP siguen los lineamientos de la EMA y la ICH para los MTAs. No obstante, la ANVISA también adopta las referencias de la FDA. Por lo tanto, los demás países de la región podrían seguir esta tendencia y tomar como referencia a la EMA y la ICH . Con ello, podríamos ser un mercado atractivo para la industria farmacéutica y la investigación.
- La FDA, EMA y TGA aprobaron 35, 18 y 7 MTAs, respectivamente. En los países de la región; la ANVISA tiene 6 autorizaciones, mientras que la ANMAT y el ISP 1 cada uno. Las indicaciones autorizadas están dirigidas principalmente para enfermedades oncohematológicas y ERH. Ello debido a la necesidad de tratamientos específicos que permitan mejorar la salud y calidad de vida de estos los pacientes.
- Perú no dispone de datos estimados sobre el número de pacientes diagnosticados con ERHs. Sin embargo, se determinó que los MTAs aprobados se pueden utilizar para el tratamiento de 9 ERHs.

- Con respecto a las enfermedades oncológicas, tenemos datos estimados de un número considerable de nuevos pacientes diagnosticados anualmente, quienes podrían tener tratamientos con MTAs. Cabe resaltar que solo el médico puede determinar caso a caso la elegibilidad del paciente para recibir un tratamiento con un MTA.
- Se propone modificar el Decreto Supremo N° 011-2016-SA, artículo 103°, con el objetivo de incluir en la clasificación de productos biológicos a los MTAs. Asimismo, se plantea la propuesta de un Reglamento para los MTAs que siga los lineamientos de la EMA y las directrices de la ICH para la regulación de estas terapias. Finalmente, se propone la implementación de Reliance de acuerdo a las recomendaciones de la OMS.

V. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio epidemiológico para determinar el número estimado de pacientes con ERH en el Perú que podrían recibir tratamiento con MTAs.
- Actualizar la regulación sanitaria de los estudios clínicos, a fin de realizar los ajustes necesarios para incluir estudios con MTAs. De esta manera, nuestro país tendría el marco regulatorio para atraer investigaciones clínicas.
- Revisar y modificar la regulación para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo, que forma parte de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Esto con el objetivo de realizar el seguimiento de los pacientes que reciben MTAs, a fin de detectar señales de reacciones adversas tempranas o tardías, y generar información relacionada con la seguridad a largo plazo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abarca H, Trubnykova M, Castro M, Tratamiento de las enfermedades genéticas: presente y futuro. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 21 (2), 399-416.
<http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i2.3626>
2. AEMPS. (2023). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada
https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/preg-resp_ta/
3. ANMAT. (2022). 30 años de logros históricos
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/07/linea_de_tiempo-.pdf
4. ANMAT. (2023a). Guías Internacionales de Referencia para Medicamentos de Terapias Avanzadas-2019
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/223014/20191205>
5. ANMAT. (2023b). Medicamentos biológicos
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentosbiologicos>
6. ANVISA. (2023a). Registro de Productos de Terapias Avanzadas en Brasil
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaZGRiYTU4ZTItMDY0Ny00M2E2LTlkYWWEtNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2Fm>

MjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ

9

7. ANVISA. (2023b). Carta de aprobación de producto de terapia avanzada Kymriah.
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-kymriah.pdf>
8. ANVISA. (2023c): Terapias avanzadas
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>
9. ANVISA. (2023d). Segundo Consejo de ANVISA
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/segunda-diretoria>
10. ANVISA. (2023e). Red Nacional de Especialistas en Terapia Avanzada – RENETA
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/rede-nacional-de-especialistas-em-terapia-avancada>
11. ANVISA. (2023f). Carta de aprobación de Zolgensma
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>
12. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. (2022). Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113324
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113324>

13. Atance, C. (2023, octubre 10). Craveri: aval para biológicos avanzados. Pharmabiz.net
<https://www.pharmabiz.net/craveri-aval-para-biologicos-avanzados/>
14. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales. [CAEME]. (2020). Position paper - Nuevas Terapias Avanzadas.
https://www.caeme.org.ar/wp-content/uploads/2020/08/20202622_nuevas_terapia_avanzadas_caeme.pdf
15. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [CDC].2022. (2023, 25 de julio). Boletín Epidemiológico del Perú SE 05-2022.
https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_20225_24_202501_4.pdf
16. Centro Oncológico Aliada. (2023, 4 de julio). Biblioteca del cáncer: Linfoma no Hodgkin.
<https://www.aliada.com.pe/cancer/tipos-de-cancer/linfoma-no-hodgkin/>
17. Comisión Europea (2024). Tissues and cells.
https://health.ec.europa.eu/blood-tissues-cells-and-organs/tissues-and-cells_en#legislation
18. Claussen, G., & Gutierrez, A. (2021). Características socioeconómicas y costos de enfermedades raras y huérfanas en el

- Perú, 2019. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 21 (4), 732-740.
- <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i4.3936>
19. Consejo para la Transparencia (2022). Audiencia entre el Instituto de Salud Pública (ISP) y la Cámara de Innovación Farmacéutica (IEF)
- <https://www.infolobby.cl/Ficha/Audiencia/ao0055432521>
20. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud de Argentina (CONETEC). (2021) Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°1 para Zolgensma
- https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/01/informe_1-zolgensma.pdf
21. Decreto Supremo N°3/10, 2010 (2010.). Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano
- https://www.ispch.cl/sites/default/files/decreto_3_0.pdf
22. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (2023). Terapias de células T con CAR
- <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-celulas-t-con-car>
23. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (2024). Células progenitoras hematopoyéticas.
- <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula-madre-hematopoyetica4>

24. Disposición ANMAT N° 179/18. (2018). Requisitos, exigencias y clasificación para la producción, registro en el REM, autorización y vigilancia de Medicamentos de terapia avanzada que sean producidos o preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.
- <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-179-2018-314546/texto>
25. Elsallab M, Maus M. (2023). Expanding access to CAR T cell therapies through local manufacturing. *Nature biotechnology*, 41, 1698-1708
- <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01981-8>
26. EMA. (2023a). Advanced therapy medicinal products: Overview.
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
27. EMA. (2023b). Advanced therapies: marketing authorization
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation>
28. EMA. (2023c). Legal framework: Advanced therapies
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview/legal-framework-advanced-therapies>

29. EMA. (2023d). Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>
30. EMA. (2023e). Advanced therapy classification
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/advanced-therapy-classification>
31. EMA. (2023f). Pharmacovigilance for advanced therapies
<https://www.ema.europa.eu/en/advanced-therapies-post-authorisation/pharmacovigilance-advanced-therapies>
32. EMA. (2023g). Principales datos trimestrales del CAT y MTAs aprobados-Octubre 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-and-approved-atmps-october-2023_en.pdf
33. FDA. (2023a). FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-unresectable-or-metastatic-melanoma>
34. FDA. (2023a). Frequently Asked Questions About Therapeutic Biological Products

<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/frequently-asked-questions-about-therapeutic-biological-products>

35. FDA. (2023b). Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>

36. FDA. (2023c). CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-approvals>

37. Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. [FIFARMA]. (2020). Posicionamiento acerca del potencial de las denominadas “terapias avanzadas” para los pacientes de América Latina.

https://ifi-promesa.com.ec/wp-content/uploads/2020/11/Terapias_avanzadas_Espanol.pdf

38. Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. [FIFARMA]. (2023). Recomendaciones para implementar “Reliance” regulatorio para la evaluación de cambios post-registro (PAC)

- https://fifarma.org/wp-content/uploads/2023/08/Posicioin-de-FIFARMA_Recomendaciones-para-implementar-Reliance-regulatorio-para-la-evaluacioin-de-cambios-post-registro-PAC.pdf
39. Giorgioni L, Ambrosone A, Cometa M, Salvati A, Magrelli A. CAR-T State of the Art and Future Challenges, A Regulatory Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (14), 11803
<https://doi.org/10.3390/ijms241411803>
40. Globocan 2020: Perú (2023, 28 de abril)
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
41. Globocan 2024: Perú (2024, 02 de enero)
<https://gco.iarc.fr/en/about-the-gco>
42. Guía HPC, cordón umbilical (2014). Biologics License Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System
<https://www.fda.gov/media/86387/download>
43. Guía para la Industria-FDA. (2019). Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions
<https://www.fda.gov/media/120267/download>
44. Guía para la Industria-FDA. (2020). Consideraciones reglamentarias sobre células, tejidos y productos celulares y tisulares humanos: Manipulación mínima y uso homólogo

<https://www.fda.gov/media/109176/download>

45. Guía para la Industria-FDA.(2024). Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products
<https://www.fda.gov/media/156896/download>
46. Gómez Redondo, M. (2022). Revisión del ciclo de vida de un medicamento de terapia celular [Tesis de Máster, Universidad de Valladolid. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)] Repositorio documental.
<https://uvadoc.uva.es/handle/10324/57896>
47. Hechavarría Y, Salas V, Crisóstomo L, Carmona P. (2023). Gene and cell therapies in Chile: a regulatory challenge. *International Journal of Biological and Natural Sciences*. 3 (4)
<https://doi.org/10.22533/at.ed.813342328041>
48. Holt R., et al. (2021). The management of type 1 diabetes in adults. *Springer Nature*, 64 (12), 2609-2652.
<https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
49. Horgan D, Metspalu A, Ouillade M, Athanasiou D. (2020). Propelling Healthcare with Advanced Therapy Medicinal Products: A Policy Discussion. *Biomedicine Hub*, 5 (3), 130-152.
<https://doi.org/10.1159/000511678>
50. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. INEN (2019). Datos epidemiológicos: Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2019 (Ambos sexos)

<https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/08/Casos-nuevos-registrados-en-el-ENEN-2000-2019.pdf>

51. Instituto Nacional de Salud. INS (2023). Evaluación de Tecnología Sanitaria – Versión corta N°01 para Risdipnam
52. ISP. (2023a). Agencia Nacional de Medicamentos
<https://www.ispch.gob.cl/anamed/>
53. ISP. (2023b). Organigrama
<https://www.ispch.gob.cl/organigrama/>
54. ISP. (2023c). Ficha producto-Zolgensma
<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2945/22>
55. Kidpun P, Ruanglertboon W, Chalongsuk R. (2022). State-of-the-art knowledge on the regulation of advanced therapy medicinal products. *Personalized medicine*, 19 (3), 251-261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35293224/>
56. Kim J, Park J, Song S, Kim E. (2022). Advanced Therapy medicinal products for autologous chondrocytes and comparison of regulatory systems in target countries. *Regenerative Therapy*, 20, 126-137
<https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.04.004>
57. Lee S, Lee J. (2023). Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: With a focus on South Korea and the EU. *Frontiers in Public Health*, 11
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1109873>

58. Lopez C, Agustí A, Obach M, Vallano A. (2019). Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Journal Frontiers in Pharmacology*, 10 (921).
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00921>
59. Lopez J, Guadiz J, Clares B, Soriano-Ruiz J, Zugaza J, Gálve-Martín P. (2020). An overview of international regulatory frameworks for mesenchymal stromal cell-based medicinal products: From laboratory to patient. *Med Res Rev*, 40 (4), 1315-1334.
<https://doi.org/10.1002/med.21659>
60. Marks P. (2019). The FDA's Regulatory Framework for Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapies. *Clin Transl Sci*, 12 (5), 428-430
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6743015/pdf/CTS-12-428.pdf>
61. Messmer K, Dennett R. (2020). Advanced therapies: Navigation and application of EU and US guidelines during product development. *Regulatory Affairs Professionals Society*.
https://www.ppd.com/wp-content/uploads/2020/11/Advanced-Therapies_Regulatory-Focus-2020.11.pdf
62. Ministerio de Salud MINSA [MINSA]. (2020). Documento Técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.
<https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/541093-230-2020-minsa>
63. Ministerio de Salud MINSA [MINSA]. (2022). Boletín Epidemiológico del Perú SE 24-2022

https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202224_10_211805_3.pdf

64. Ministerio de Salud (MINSA). (2023, 15 de junio). Noticias.
<https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/718515-minsa-implementa-aplicativo-para-registro-en-linea-de-pacientes-con-enfermedades-raras-y-huerfanos>
65. Okamoto S, Perales M, Sureda A, Niederwieser D. (2022). The activities and regulatory landscape of cellular therapies including hematopoietic cell transplantation in the world. *Blood Cell Therapy*, 5 (Spec Edition): S15–S24.
<https://doi.org/10.31547/bct-2022-013>
66. OMS. (2023). Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advance therapy medicinal products, Annex 3, TRS 1048.
[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs-documents-\(ecbs\)/post-ecbs-documentation/annex-3---hcts-atmps-regulatory-considerations---clean-for-posting---12-may-2023.pdf?sfvrsn=f4b86b89_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs-documents-(ecbs)/post-ecbs-documentation/annex-3---hcts-atmps-regulatory-considerations---clean-for-posting---12-may-2023.pdf?sfvrsn=f4b86b89_1&download=true)
67. OPS. (2023). Autoridades Regulatorias de Referencia
<https://www.paho.org/es/autoridades-regulatorias-referencia>
68. Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, Elazaly H, Reinke P, Amini L. Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective. *Frontiers in Medicine*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757647>

69. Priesner C, Hildebrant M. (2020). Advanced Therapy Medicinal Products and the Changing Role of Academia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 49, 158-162.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9209977/pdf/tmh-0049-0158.pdf>
70. RDC N°506/2021. (2021). Procedimientos y requisitos reglamentarios para ensayos clínicos con productos de terapia avanzada en investigación en Brasil. Brasil.
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021_.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4
71. RDC N°505/2021. (2021). Requisitos mínimos para registro de productos de terapia avanzada, con fines para demostrar su eficacia, seguridad y calidad para su uso y comercialización en Brasil
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255
72. Reglamento (CE) N° 1394/2007. (2007). Sobre Medicamentos de Terapia Avanzada
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32007R1394>
73. Rojas N, Moreno M, Pizarro M, Aranda L, Arteta C, Eyzaguirre R, Goicochea S, Nieto W, García F, Taype A, Timaná R. (2021). Clinical practice guideline for the management of patients with acute lymphoblastic leukemia in Peruvian Social Security (EsSalud). *Acta Médica Peruana (AMP)*, 38 (1), 64-78.

<http://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.381.1038>

74. Ruiz S, Jiménez-Pajarero I, Pernas D. (2021). Medicamentos de terapia avanzada; ¿el futuro ya está aquí?. *Editorial Invitado*, 19(4), 240-241.
<https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2022/01/AFTV19N4-03E-Editorial-invitado.pdf>
75. Seimetz D, Heller K, Richter J. (2019). Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs? *Cell Medicine*, 11: 1-16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343443/pdf/10.1177_2155179018822781.pdf
76. Silveira F, Schuh R, Grudzinski P, Teixeira H, Baldo G, Matte U. (2023). Regulatory Framework, Challenges, and Initial Strategic Planning for Advanced Therapy Products (PTAs) Development in Brazil. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 58. 21-33.
<https://doi.org/10.1007/s43441-023-00578-2>
77. Seoane E, Shukla V, Rodriguez R. (2019). Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Molecular Medicine*, 11(3): e9992
<https://doi.org/10.15252/emmm.201809992>
78. TGA. (2023a). Advanced Therapies
<https://www.tga.gov.au/advanced-therapies>
79. TGA. (2023b). Guidance 21: Medicines produced by genetic manipulation

- <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-21-medicines-produced-genetic-manipulation>
80. TGA. (2023c). Australian Public Assessment Reports (AusPAR)
<https://www.tga.gov.au/resources/auspar>
81. TGA. (2023d). Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)
<https://www.tga.gov.au/products/australian-register-therapeutic-goods-artg>
82. TGA. (2023e). Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)
<https://www.tga.gov.au/resources/artg>
83. TGA. (2023f). Regulation of blood
<https://www.tga.gov.au/regulation-blood>
84. Warreth S, Harris E. (2020). The Regulatory Landscape for ATMPs in the EU and US – A Comparison. *Technological University Dublin, 15(2)*.
<https://www.atmp.ie/wp-content/uploads/2022/09/regulatory-readiness.pdf>

VII. ANEXOS

ANEXO 1

PROPUESTA DE CAMBIO EN LA REGULACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Regulación sanitaria	Dice	Cambio propuesto
Decreto Supremo N°011-2016-SA que modifica el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios	Artículo 103.- De los productos biológicos Los productos biológicos incluyen: d) Otros productos biológicos	Artículo 103.- De los productos biológicos Los productos biológicos incluyen: d) Medicamentos de terapia avanzada: aplica para los siguientes medicamentos biológicos para uso humano. -Medicamento de terapia génica -Medicamento de terapia celular somática -Producto de ingeniería tisular. e) Otros productos biológicos

ANEXO 2

PROPUESTA DE CREACIÓN DE UN REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Propuesta de Regulación Sanitaria	Propuesta del Reglamento
Decreto Supremo N° XX-XXXX-SA Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada	Artículo 1.- Objeto EL presente Reglamento tiene por objeto: 1.1. Establecer las normas que regulen la presentación de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada 1.2. Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada. Artículo 2.-Definiciones Para efectos del presente Reglamento, se adoptan las siguientes definiciones: 1. Medicamentos de terapia avanzada: son medicamentos de uso humano que se basan en genes, tejidos o células. Ofrecen nuevas e innovadoras oportunidades para el tratamiento de enfermedades y lesiones. 2. Medicamento de terapia génica: es un medicamento biológico con las características siguientes: a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;

ANEXO 2

CREACIÓN DE UN REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Propuesta de Regulación Sanitaria	Propuesta del Reglamento
Decreto Supremo N° XX-XXXX-SA Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada	b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas. 3.Medicamento de terapia celular somática: es un medicamento biológico con las características siguientes: a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos. A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en Anexo I del presente Reglamento y que forma parte integral de la misma.

ANEXO 2

CREACIÓN DE UN REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Propuesta de Regulación Sanitaria	Propuesta del Reglamento
Decreto Supremo N° XX-XXXX-SA Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada	4.Producto de ingeniería tisular: se entenderá aquel producto biológico: a) que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y b) del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices. Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica; 5. Las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes: a) las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,

ANEXO 2

CREACIÓN DE UN REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Propuesta de Regulación Sanitaria	Propuesta del Reglamento
Decreto Supremo N° XX-XXXX-SA Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de productos biológicos: medicamentos de terapia avanzada	b) las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante; 6. Medicamento combinado de terapia avanzada: se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones: a) tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más dispositivos médicos, o uno o más dispositivos médicos implantables activos; y b) su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o c) su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los dispositivos médicos mencionados. Artículo 4. Contenido de la documentación El contenido de la documentación requerida para solicitar el registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada se ciñe a los lineamientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) y de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada).

ANEXO 2

CREACIÓN DE UN REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Propuesta de Regulación Sanitaria	Propuesta del Reglamento
Decreto Supremo N° XX-XXXX-SA Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de productos biológicos: medicamentos de terapias avanzadas	ANEXO 1 Manipulaciones mencionadas en el artículo 2, numeral 3, letra a), y numeral 5), letra a) • Corte. • Trituración. • Moldeo. • Centrifugación. • Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas. • Esterilización. • Irradiación. • Separación, concentración o purificación celular. • Filtrado. • Liofilización. • Congelación. • Criopreservación. • Vitricación