



ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Disposición 179/2018

DI-2018-179-APN-ANMAT#MSYDS

Ciudad de Buenos Aires, 18/09/2018

VISTO la Ley Nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (t.o.1993) y los Decretos Nros. 1490/92 y 341/92, Disposición ANMAT 7075/05 y el Ex-2018—31030676-APN-DECBR#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO

Que el artículo 1º de la Ley 16463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 20 de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto NO 150 /92 (T.O. 1993).

Que el artículo 1º del Decreto NO 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que por su parte el Decreto NO 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas



funciones.

Que en virtud del artículo 3º, inciso a) del mencionado decreto, esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.

Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.

Que por Disposición 7075/11 la ANMAT estableció los requisitos que deben cumplimentar los solicitantes que pretendan inscribir en el registro REM de la ANMAT los medicamentos biológicos de uso humano.

Que las Terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular constituye un campo emergente de las ciencias biomédicas ofreciendo nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades o disfunciones corporales humanas.

Que los medicamentos de terapia avanzada destinados al tratamiento o prevención de enfermedades humanas o bien para ser empleados para su administración a los seres humanos para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por ejercer principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica se encuentran comprendidos en la definición de medicamentos biológicos, debiendo por lo expuesto cumplimentar los requerimientos establecidos para estos productos.

Que no obstante lo expuesto precedentemente, dada la complejidad de los medicamentos de terapia avanzada, deviene necesario dictar normas específicas que establezcan los requisitos científicos y técnicos y exigencias particulares aplicables a la producción, registro y autorización de comercialización y vigilancia de estos productos biológicos, con el fin de acreditar en forma fehaciente su calidad, eficacia y seguridad.

Que en tal sentido, y en términos de convergencia regulatoria, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME realizó un estudio de los criterios generales internacionalmente aceptados respecto al marco regulatorio general y requerimientos específicos establecidos para la producción, autorización de comercialización y vigilancia de medicamentos de terapia avanzada, a fin de ser considerados e incorporarlos a la normativa ANMAT vigente, en el contexto del marco regulatorio nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS
Y TECNOLOGÍA MÉDICA**





DISPONE:

ARTICULO 1°.- Establécense los 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.

ARTICULO 2°.- A los efectos de la presente disposición, entiéndase como:

Medicamentos de terapias avanzada: a los siguientes medicamentos biológicos para uso humano:

- un medicamento de terapia génica
- un medicamento de terapia celular somática,
- un producto de ingeniería tisular

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;
- 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.”

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 (IF-2018-44144428-APN-DECBR#ANMAT) de la presente disposición y que forma parte integral de la misma.

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.

Células o tejidos manipulados por ingeniería: se considerarán células o tejidos manipulados por ingeniería a aquellos que cumplen con al menos una de las condiciones siguientes: 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 (IF-2018-44144428-APN-DECBR#ANMAT) no se consideran sustanciales, las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

Las células o tejidos están destinados a implantarse en un nicho diferente de aquel a partir del cual fueron obtenidos.

Medicamento combinado de terapia avanzada: se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:

— tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos médicos, o uno o más productos médicos implantables activos; y

— su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o 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 productos médicos mencionados.

ARTICULO 3°.- 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.

ARTICULO 4°.- Cuando un producto contenga células o tejidos viables, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de dichas células o tejidos se considerará como el modo de acción principal del producto.

ARTICULO 5°.- Se considerará que un medicamento de terapia avanzada que contenga células o tejidos tanto autólogos (procedentes del propio paciente) como alogénicos (procedentes de otra persona) es para uso alogénico.

ARTICULO 6°.- Un medicamento que pueda corresponder tanto a la definición de producto de ingeniería tisular como a la de medicamento de terapia celular somática se considerará producto de ingeniería tisular.

ARTICULO 7°.- Un medicamento que pueda corresponder a la definición de: medicamento de terapia celular somática o de producto de ingeniería tisular, y medicamento de terapia génica, se considerará medicamento de terapia génica.

ARTICULO 8°.- Los productos fabricados exclusivamente con materiales no viables que actúan principalmente por medios físicos, no pueden por definición ser considerados medicamentos y por lo tanto no pueden ser considerados



medicamentos de terapia avanzada.

ARTICULO 9°.- Cuando un producto no cumpla las condiciones estipuladas en las definiciones anteriores, no se considerará medicamento de terapia avanzada. Un ejemplo sería el caso de células o tejidos para implante que no hayan sido objeto de una manipulación sustancial y que se vayan a utilizar con la misma función esencial en donante y receptor.

ARTICULO 10.- Los medicamentos de terapia avanzada quedan sometidos a los mismos principios reglamentarios aplicables a los medicamentos obtenidos por biotecnología. No obstante, dada la naturaleza de estos productos resulta necesario establecer los requisitos técnicos, tales como requerimientos relacionados con los aspectos de calidad, preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto. La ANMAT establecerá la reglamentación o guías específicas a tal fin, sobre la base de lineamientos internacionalmente reconocidos.

ARTICULO 11.- Los requisitos técnicos específicos aludidos en el artículo precedente, deberán ser comprendidos como requerimientos complementarios y, en su caso adicionales, a los establecidos para medicamentos en general y para medicamentos biológicos en particular.

ARTICULO 12.- Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células y tejidos de origen humano, las etapas de donación, obtención y el análisis/ verificación, quedan sujetas a la reglamentación vigente establecida por la Autoridad Competente en esa materia).

ARTICULO 13.- En lo que se refiere a la donación de células o tejidos humanos, deben respetarse los principios de anonimato tanto del donante como del receptor, el altruismo del donante y la solidaridad entre el donante y el receptor.

Las células o los tejidos que contengan los medicamentos de terapia avanzada deben obtenerse mediante donación voluntaria y no remunerada.

ARTICULO 14.- Los estudios de investigación clínica con medicamentos de terapia avanzada deben realizarse ajustándose a los principios fundamentales y los requisitos éticos establecidos en la normativa vigente, debiendo cumplimentar asimismo con los requerimientos de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

ARTICULO 15.- La fabricación/preparación de medicamentos de terapia avanzada debe ajustarse a los requerimientos generales de buenas prácticas de fabricación vigentes aplicables a medicamentos de uso humano y medicamentos/productos en investigación clínica y a los específicos aplicables a medicamentos de origen biológico.

ARTICULO 16.- La ANMAT establecerá, de ser necesario guías que contemplen aspectos particulares de la producción y control de estos productos.



ARTICULO 17.- Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, deberán cumplir los requisitos y formatos establecidos en la Disposición 7075/11 o en las que en su consecuencia se dicten o reemplacen.

ARTICULO 18.- La ANMAT establecerá, en caso de considerarlo necesario, guías que contemplen requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada en relación a los aspectos de calidad, preclínicos y clínicos a ser evaluados para su inscripción en el REM.

ARTICULO 19.- Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, la ANMAT podrá requerir un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad, no-clínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, en los términos de la información científico-técnica relacionada con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada.

El análisis del riesgo podrá cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que deben estar incluidos son: el origen de las células (autólogo, alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados in vivo, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso. También pueden tenerse en cuenta para el análisis de riesgo la experiencia o los datos no-clínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados. Cualquier desvío a estos requisitos, deberá justificarse científicamente en el expediente de solicitud.

ARTICULO 20.- Cuando se aplique el análisis del riesgo citado en el artículo precedente, deberá incluirse y describirse la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis de riesgo para el programa de desarrollo y evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos establecidos en la normativa vigente que resulte del análisis del riesgo.

ARTICULO 21.- Cuando un medicamento de terapia avanzada incorpore un producto médico o un producto médico implantable activo, se considerará un medicamento combinado de terapia avanzada y la totalidad del producto será objeto de evaluación global por parte de la ANMAT.

ARTICULO 22.- El producto médico o producto medico implantable activo citado en el artículo precedente, deberá cumplir, los requisitos esenciales establecidos en la normativa vigente aplicable a productos médicos a fin de garantizar el nivel adecuado de calidad y de seguridad.

ARTICULO 23.- En las solicitudes de autorización de un medicamento de terapia avanzada que contenga productos médicos, biomateriales, soportes o matrices, deberá presentarse una descripción de sus características físicas, de su rendimiento y de sus métodos de diseño, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente para estos productos, incluyendo la prueba de conformidad y los resultados de la evaluación de la parte del producto médico o de la parte del producto médico implantable activo, esto último, de encontrarse disponible. En caso de no estar disponible, se dará intervención a la Dirección Nacional de Productos médicos para la evaluación de la parte del producto médico contenido en el medicamento de terapia avanzada combinado.



ARTICULO 24.- Considerando la importancia del seguimiento de la eficacia y las reacciones adversas de los medicamentos de terapia de avanzada, el solicitante debe presentar en la solicitud de autorización de comercialización el Plan de gestión del riesgo para hacer frente a los riesgos de forma tal de contar con un sistema apropiado que le permita detectar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos inherentes a los medicamentos de terapia avanzada, que incluya una evaluación de la eficacia del propio sistema, o que el titular de la autorización de comercialización lleve a cabo estudios específicos posteriores a la comercialización y los presente para su revisión a la ANMAT. La evaluación de la efectividad de cualquier sistema de gestión del riesgo y de los resultados de cualesquiera estudios realizados se incorporará a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

ARTICULO 25.- Dada la naturaleza y origen de estos productos, resulta esencial contar con un sistema que permita la trazabilidad completa del paciente, del producto y de sus materias primas, para monitorizar la seguridad de los medicamentos de terapia avanzada.

En esta sentido el titular de la autorización de comercialización de un medicamento de terapia avanzada establecerá y mantendrá un sistema de trazabilidad de forma tal de garantizar la trazabilidad (capacidad de rastreo y reconstrucción) de cada producto y de sus materias primas, materiales de partida, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la producción/preparación, el acondicionamiento y rotulado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, la institución o centro en que vaya a usarse.

ARTICULO 26.- El productor deberá garantizar que el hospital, la institución o el centro en que vaya a usarse el medicamento de terapia avanzada haya establecido y mantenga un sistema que permita la trazabilidad del paciente y del producto. El sistema será lo suficientemente detallado para permitir vincular cada producto al paciente que lo recibió y viceversa. La característica del sistema deberá ser presentado y explicado al momento de solicitar la autorización del producto.

ARTICULO 27.- Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células o tejidos humanos, el titular de la autorización de comercialización, así como el hospital, la institución o centro en que vaya a usarse, deberán asegurar que los sistemas de trazabilidad establecidos de conformidad con la presente normativa sean coherentes, compatibles y complementarios con los establecidos en la normativa establecida por la autoridad de aplicación en lo relativo a la donación, obtención y análisis/verificación de células y tejidos humanos.

ARTICULO 28.- El titular de la autorización de comercialización conservará los datos mencionados en el artículo precedente, como mínimo, treinta años después de la fecha de caducidad del producto. El tiempo podrá ser superior en caso de que la autorización de comercialización así lo establezca.

ARTICULO 29.- El sistema de trazabilidad debe respetar asimismo lo previsto en las normativas vigentes relacionadas con la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

ARTICULO 30.- El rotulado del envase secundario y primario de un medicamento de terapia avanzada, deberá cumplimentar los requerimientos establecidos en la reglamentación vigente. En aquellos casos en los cuales no sean distribuidos con un envase secundario, los datos completos deberán estar incluidos en el material de



acondicionamiento primario.

ARTICULO 31.- Acondicionamiento primario especial. Sin perjuicio de lo expuesto en el artículo precedente, el material de acondicionamiento primario deberá contener la siguiente información:

- a) el código único de cada donación y cada producto.
- b) en el caso de medicamentos de terapia avanzada de uso autólogo, el identificador único del paciente y la mención "Solo para uso autólogo".

ARTICULO 32.- En relación al prospecto que acompaña a los medicamentos de terapia avanzada, el mismo será redactado considerando la información contenida en el resumen de características del producto, y contendrá la información descripta en el Anexo II (ANEXO II-IF-2018-44144886-APN-DECBR#ANMAT) de la presente disposición y que forma parte integral de la misma.

ARTÍCULO 33.- El incumplimiento de la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463, las normas dictadas en su consecuencia o las que en el futuro las modifiquen o sustituyan.

ARTICULO 34.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente a su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 35.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las Autoridades Sanitarias Provinciales, a la del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y a la Dirección General de Aduanas – Administración Federal de Ingresos Públicos (AFIP). Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBI), Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Dése al Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria de esta Administración Nacional. Cumplido archívese. Carlos Alberto Chiale

NOTA: El/los Anexo/s que integra/n este(a) Disposición se publican en la edición web del BORA
-www.boletinoficial.gob.ar-

e. 20/09/2018 N° 69924/18 v. 20/09/2018