

## **GENE AND CELL THERAPIES IN CHILE: A REGULATORY CHALLENGE**

---

*Yanet Hechavarría Núñez*

Instituto de Salud Pública de Chile,  
ANAMED  
Santiago de Chile  
<https://orcid.org/0009-0003-9355-5741>

*Valentina Salas Duguet*

Instituto de Salud Pública de Chile,  
ANAMED  
Santiago de Chile  
<https://orcid.org/0009-0005-5301-5729>

*José Crisóstomo Landeros*

Instituto de Salud Pública de Chile,  
ANAMED  
Santiago de Chile  
<https://orcid.org/0000-0002-7592-6292>

*Patricia Carmona Sepúlveda*

Instituto de Salud Pública de Chile,  
ANAMED  
Santiago de Chile  
<https://orcid.org/0009-0007-2138-4970>

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Resumen:** Los medicamentos de terapias avanzadas representan una alternativa terapéutica innovadora para enfermedades crónicas, altamente debilitantes y/o terminales como la artritis, el cáncer y la esclerosis lateral amiotrófica. En Chile, investigadores de distintas universidades y centros médicos han expresado su interés en desarrollar y utilizar este tipo de productos; sin embargo, no se dispone de un marco regulador específico y necesario para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de este tipo de productos. El objetivo de este trabajo fue elaborar una propuesta de los principales requerimientos a incluir en la normativa chilena. Para ello se tomaron como base los resultados de etapas de diagnóstico realizadas previamente, se actualizó la revisión del entorno regulatorio internacional y nacional y se realizó un llamado de registro voluntario de establecimientos, con el objetivo de identificar los productos (en uso o en investigación), su uso previsto, los fabricantes y sus responsabilidades. Como resultado se constató que a nivel internacional, la mayoría de los medicamentos de terapias avanzadas aprobados son de terapia génica. Las Agencias Reguladoras Nacionales (ARNs) han emitido pautas específicas relacionadas con los productos de terapias avanzadas. En Chile, si bien, no se cuenta con normativas específicas para este tipo de productos, existen lineamientos para los productos biológicos que pueden servir de guía. Además, se evidenció que se están utilizando principalmente productos de terapia celular y que existen proyecciones para obtener y aplicar productos de terapia génica. A la fecha, Zolgensma es el único producto de terapias avanzadas que cuenta con registro sanitario. Finalmente, se generó una propuesta de requerimientos a incluir en una guía que ofrezca orientación a las instituciones que desarrollen productos de

terapias avanzadas en Chile.

**Palabras clave:** terapias avanzadas, ISP, ARNs.

## INTRODUCCIÓN

Los productos de terapia celular y génica son medicamentos de origen biológico generalmente destinados al tratamiento de una necesidad médica no satisfecha o como una alternativa para enfermedades crónicas y altamente debilitantes o mortales como la artritis, el cáncer y la esclerosis lateral amiotrófica. El desarrollo de este tipo de medicamentos representa un desafío para el diseño del proceso de fabricación, así como de los requerimientos regulatorios a implementar, debido a particularidades como, la variabilidad lote a lote inherente al material de partida (células y tejidos), la corta estabilidad del producto final y el escalado de la fabricación clínica a la comercial. Adicionalmente, la trazabilidad a lo largo del proceso de fabricación y un adecuado seguimiento de los pacientes, son otros aspectos importantes a considerar.

A nivel internacional, Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) como la Agencia de Medicamentos y Alimentos de EE.UU (FDA, sigla en inglés) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA, sigla en inglés) han emitido regulaciones específicas para este tipo de productos. En América Latina, las regulaciones están en desarrollo, siendo lideradas por Brasil y Argentina, que ya disponen de normativas aprobadas.

En Chile, diversas instituciones han desarrollado productos de terapia celular y génica con indicaciones terapéuticas y cosméticas; sin embargo, aún no se dispone de pautas regulatorias específicas para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos. Por lo tanto, elaborar una propuesta de requerimientos que sirva de guía a los investigadores y fabricantes, resulta de gran importancia.

## METODOLOGÍA

De forma general, la metodología estuvo dirigida a la revisión de información regulatoria publicada en los sitios webs de ARNs consideradas como referencia y del ISP, la revisión de artículos científicos relacionados con la fabricación y control de productos de terapias avanzadas y la revisión del estado de desarrollo de este tipo de productos en Chile. Se dividió en tres etapas:

1. Diagnóstico preliminar, que involucró la revisión de las normativas internacionales específicas para los productos de terapias avanzadas, al igual que la revisión de las normativas nacionales para determinar la aplicabilidad de los requerimientos vigentes. A la vez, se realizaron visitas diagnósticas a algunas instituciones que estaban trabajando en la obtención de medicamentos de terapias avanzadas para verificar el grado de adhesión a las Buenas Prácticas de Fabricación y Clínicas. En esta fase se creó un grupo de trabajo integrado por especialistas de los departamentos de Asuntos Científicos y ANAMED del ISP y en las visitas diagnósticas participaron, también, representantes de la Corporación de Fomento de la Producción (CORFO), pues las instituciones a visitar formaban parte de proyectos aprobados.

2. Revisión bibliográfica y propuesta de recomendaciones al ISP, realizada como parte de un trabajo de titulación para obtener el Título de Química-Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Chile. Este trabajo estuvo supervisado por el ISP, durante la fase de revisión bibliográfica y propuesta de recomendaciones; mientras que, las etapas finales del trabajo de titulación fueron supervisadas por la Universidad

de Santiago de Chile. La revisión estuvo orientada a identificar en las agencias regulatorias seleccionadas (EMA, FDA y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil, ANVISA), las denominaciones y definiciones utilizadas, los productos evaluados y su estatus regulatorio (BARAHONA PÉREZ e GAMBOA ARANCIBI, 2020), las normativas generales y específicas aplicables, los mecanismos regulatorios para evaluación y aprobación del registro, la estructura organizacional para la evaluación de los productos de terapias avanzadas y el formato del expediente de registro. Además, a partir de la revisión de publicaciones científicas se identificaron las etapas del proceso de fabricación para los diferentes tipos de productos de terapias avanzadas. La revisión del entorno nacional estuvo dirigida a recolectar información de los productos de terapias avanzadas en investigación o que se estén fabricando y comercializando en Chile; así como a la actualización del diagnóstico regulatorio preliminar realizado.

3. Propuesta de guía para medicamentos o productos de terapias avanzadas. Tomando como base los resultados de las etapas anteriores, se actualizó la revisión del entorno regulador internacional/nacional, considerando nuevas normativas emitidas y otros productos aprobados. Se incluyó a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina entre las agencias de referencia en la revisión y se tuvieron en cuenta las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizó un llamado para el registro voluntario de establecimientos, con el objetivo

de identificar los productos (en uso o en investigación), su uso previsto, los fabricantes y sus responsabilidades. Finalmente, se elaboró una propuesta de los principales requerimientos a incluir en la normativa nacional. Esta etapa fue desarrollada por un grupo de trabajo de la Sección de Registro de Productos Biológicos del ISP, integrado por los autores.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la revisión del entorno internacional y nacional se agruparon para un mejor análisis.

### Entorno internacional

Las ARNs tomadas como referencia en este trabajo (FDA, EMA, ANVISA y ANMAT), se seleccionaron considerando su amplia experiencia en el control y regulación de productos biológicos, particularmente con productos de terapia celular y génica. FDA, ANVISA y ANMAT son ARNs de nivel IV según el sistema de evaluación de las Autoridades Nacionales Reguladoras de Medicamentos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (OPS, 2018). Además, tanto en Europa como en Estados Unidos, Brasil y Argentina se fabrican medicamentos de terapia celular y génica. Y, de acuerdo al artículo 54C del Reglamento de medicamentos aprobado mediante Decreto Supremo N°3/2010 (SALUD e PÚBLICA, 2020), son reconocidas en Chile como ARNs de alta vigilancia.

Actualmente, hay 36 medicamentos de terapia celular y génica aprobados.

- 17 aprobados por EMA: 2 de ingeniería de tejidos, 13 de terapia génica, 2 de terapia celular somática (EMA, 2023).
- 28 aprobados por la FDA: 2 de ingeniería de tejidos, 14 de terapia génica, 11 de terapia celular (8 son de terapia

celular de células hematopoyéticas progenitoras alogénicas), 1 combinado (terapia celular + dispositivo médico) (FDA, 2022).

- 5 aprobados por ANVISA: 5 de terapia génica (ANVISA, 2023).
- 2 aprobados por ANMAT: 2 de terapia génica (ANMAT, 2023).

La mayoría de los medicamentos aprobados son de terapia génica. Entre los productos de terapia génica, 6 son productos de células CAR-T, 8 son vectores virales recombinantes y 3 son células modificadas genéticamente. Luxturna (voretigene neparvovec) y Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) están autorizados por las cuatro ARNs; mientras que Kymriah (tisagenlecleucel), Yescarta (axicabtagene ciloleucel) y Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) están aprobados por EMA, FDA y ANVISA.

Con respecto a las normativas, se evidenció que las ANRs han emitido pautas específicas relacionadas con los productos de terapia celular y génica, aunque también disponen de guías generales para productos biológicos, que aplican a los productos de terapia celular y génica (por ejemplo, especificaciones, estudios de estabilidad, validación de procesos y de metodología analíticas entre otras) (FDA, 2023) (EMA, 2022) (ANVISA, 2023) (ANMAT, 2018) (ANMAT, 2023).

En cuanto al formato del expediente de registro, la clasificación de los productos, los mecanismos especiales de aprobación y las oficinas o comisiones de evaluación, se incluye un resumen en la tabla 1 (ANVISA, 2023; ANMAT, 2018; EUROPEA, 2001; EUROPEA, 2007; FDA, 2020; ANMAT, 2017; FDA, 2022).

### Entorno nacional

Como resultados de las visitas diagnóstico realizadas en el 2016 las principales observaciones detectadas estuvieron relacionadas con las instalaciones, el

Tema/ARN	EMA	FDA	ANVISA	ANMAT
<b>Formato del expediente</b>	Documento Técnico Común de ICH (CTD)			
<b>Mecanismos de aprobación</b>	PRIME and Adaptive pathways	Fast Track Designation (FTD)	Registro com Termo de Compromisso	Registro bajo condiciones especiales
		Breakthrough Therapy Designation (BTD)		
	Hospital exemption	Priority review (PRD)		
		Accelerated Approval (AA)		
<b>Oficina y/o Comisión responsable de la evaluación del expediente</b>	CHMP-Committee for Advanced Therapies (CAT)	CBER-Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT)	GSTCO-Rede Nacional de Especialistas em Terapias avançadas (RENETA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comisión interministerial de investigaciones y medicamentos para terapias avanzadas</li> <li>• Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de ANMAT</li> </ul>
<b>Clasificación</b>	Advanced therapy medicinal products: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gene therapy</li> <li>• Somatic cell therapy</li> <li>• Tissue engineering products</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Human cells, tissues and cellular and tissue-base product (HCT/P) Section 361 PHS act and 21 CFR 1271.10 (a)</li> <li>• Section 351 PHS Act</li> <li>• Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT)</li> </ul>	RDC-505-26/05/2021 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produto de terapia avançada classe I</li> <li>• Produto de terapia avançada classe II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamento de terapia génica</li> <li>• Medicamento de terapia celular somática</li> <li>• Producto de ingeniería tisular</li> <li>• Medicamento combinado de terapia avanzada</li> </ul>

Tabla 1 Resumen de la información por agencia.

monitoreo ambiental, la auditoría de productos, los sistemas de soporte crítico, documentación no disponible en el sitio clínico y la falta de evidencia de capacitación del personal en Buenas Prácticas Clínicas y normativas sobre ensayos clínicos. Además, se evidenció que, ante la brecha regulatoria de no contar con normativas nacionales específicas, las instituciones desarrolladoras han tomado como referencia las normativas internacionales disponibles, aunque no se aplican todos los lineamientos establecidos (ISP, 2017).

Para recabar información de los productos de terapias avanzadas en investigación o que se estén fabricando y comercializando en Chile, se realizaron búsquedas bibliográficas utilizando palabras clave (terapia celular Chile, terapia génica Chile, medicina regenerativa). Se evidenció que, existen clínicas, laboratorios y bancos de células que están fabricando medicamentos de terapias

avanzadas. Los productos obtenidos son mayoritariamente de terapia celular, a base de células madre mesenquimales provenientes de cordón umbilical, tejido graso o piel, tanto de origen autólogo como alogénico. Se están utilizando con indicaciones terapéuticas (oncología (melanoma, tumores sólidos, cáncer de próstata), tendinitis, artrosis, úlceras (venosas, pie diabético), osteoartritis, insuficiencia cardíaca crónica, quemaduras, etc.) y cosméticas (alopecia, líneas de expresión, acné, entre otras) (TECHNOLOGY, 2022; CELLUS, 2022; CELLS, 2022; ANDES, 2022; CEL, 2022; VIDACEL, 2023). Los resultados preliminares del proceso de listado voluntario confirmaron esta información. Además, se comprobó que los productos que se están utilizando no cuentan con registro sanitario, ni autorización de ensayos clínicos emitida por el ISP, según se constató en las bases de datos correspondientes (ISP, 2023;

ISP, 2022). El único producto de terapias avanzadas, específicamente de terapia génica registrado en Chile hasta el momento es Zolgensma (ISP, 2022).

Con relación al entorno regulador, las directrices emitidas para medicamentos, incluidos los productos biológicos, si bien no aplican en su totalidad a los medicamentos de terapias avanzadas, contienen lineamientos para la autorización de ensayos clínicos, Buenas Prácticas de Fabricación, autorización de comercialización y farmacovigilancia que pueden servir de guía. Al respecto, se profundiza en la siguiente sección.

#### Principales requerimientos a incluir en la propuesta de normativa.

De acuerdo a la revisión del entorno regulador nacional, deberían actualizarse varios documentos regulatorios para incluir pautas específicas para los medicamentos de terapias avanzadas. El proceso de actualización y aprobación resultaría engorroso y consumiría mucho tiempo, según el mecanismo actualmente implementado. Además, varias instituciones se han acercado al ISP debido a que están desarrollando o aplicando productos de terapias avanzadas y necesitan conocer las regulaciones aplicables. En aras de simplificar el proceso y dar respuesta al interés nacional en el tema, se consideró elaborar una guía técnica que otorgue orientación y lineamientos regulatorios generales sobre ensayos clínicos, autorización de comercialización o registro, Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), farmacovigilancia para medicamentos de terapias avanzadas. Para esta propuesta se retoman elementos planteados en el informe resultante de la etapa de diagnóstico preliminar (ISP, 2017) y se agregan otros nuevos, considerando el desarrollo regulatorio y de las tecnologías involucradas.

#### Del alcance y definiciones:

Los productos de terapias avanzadas son medicamentos biológicos, por lo que deben cumplir con los lineamientos generales definidos en el Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano (Decreto N°3/2010) (SALUD e PÚBLICA, 2020). Sin embargo, en la definición de productos biológicos del Decreto N° 3/2010 están incluidos solamente los productos de terapia génica. Inicialmente se consideró que la normativa a elaborar sería aplicable a medicamentos de terapias avanzadas y se incluyeron definiciones que ayudarían a su clasificación (ISP, 2017) (figura 1). No obstante, surgen elementos adicionales a tener en cuenta, según se detalla a continuación.

Los productos de células y tejidos cuyo procesamiento no conlleva manipulación sustancial y no tienen cambio de función no están incluidos en el alcance propuesto. Dentro de este grupo de productos se encuentran, por ejemplo, progenitores hematopoyéticos para reconstitución hematopoyética y membrana amniótica alogénica para tratamiento de quemaduras oculares.

La FDA define este tipo de productos como células, tejidos o productos basados en células o tejidos humanos (HCT/Ps) y se regulan bajo el Código de Regulaciones Federales (CFR) N° 21 parte 1271 y la sección 361 de la ley del Servicio de Salud Pública (PHS Act) (FDA, 2020). La OMS utiliza la misma denominación células y tejidos humanos (HCT) y propone un tratamiento regulatorio diferenciado con relación a los productos de terapias avanzadas, sobre la base de un enfoque de análisis de riesgos. El tratamiento regulatorio debe considerar que, si bien los HCT generalmente no requieren autorización de comercialización, la

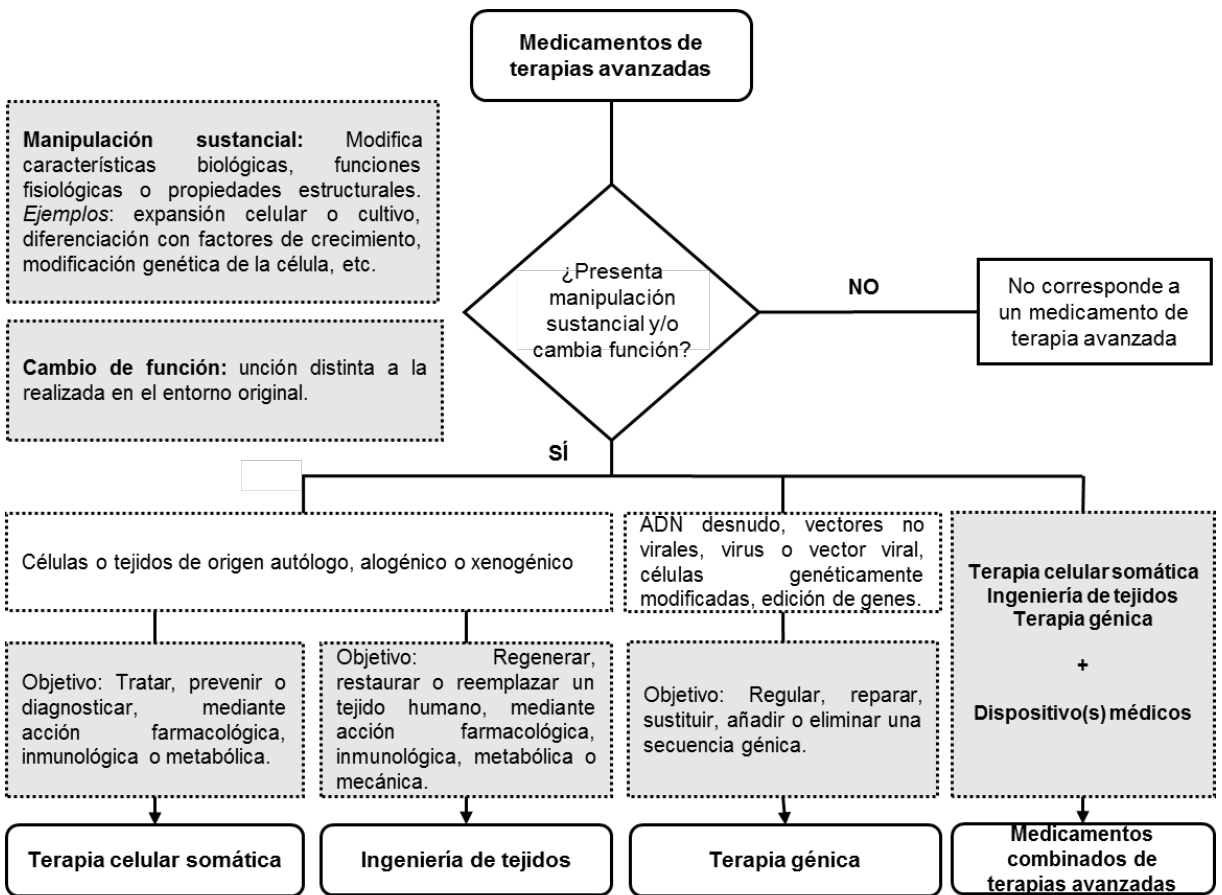


Figura 1. Esquema para la clasificación de medicamentos de terapias avanzadas.

donación, procesamiento y trasplante deben de estar autorizados por las autoridades competentes (WHO, 2022).

En Chile, la gestión del Registro Nacional de Potenciales Receptores de Órganos, que consiste en la conformación de listas de espera, priorización de pacientes y asignación de órganos, es responsabilidad del Instituto de Salud Pública (ISP), según lo que indica la ley nacional N°19.451 (SALUD, 1996; ISP, 2022). Mientras que, la donación, evaluación, obtención, preservación, procesamiento, almacenamiento, y distribución de tejidos humanos destinados a la aplicación en el ser humano están regulados por la Norma técnica general para la producción de tejidos de calidad clínica emitida por el Ministerio de Salud (SALUD, 2018).

Por otra parte, el análisis que se realice para determinar si el producto es de terapias avanzadas y en cuál de las categorías se clasifica, debe basarse en un análisis integral del tipo de producto, su procesamiento, indicación y mecanismo de acción propuesto.

A modo de ejemplo, la fracción estromal vascular (FVE) tiene varias aplicaciones relacionadas con la reparación y regeneración celular. La FVE se obtiene por mini-liposucción del tejido de adiposo subcutáneo del paciente y su procesamiento puede realizarse por varios métodos (ALMEIDA, CAMPA, *et al.*, 2008; MIANA e PRIETO GONZÁLEZ, 2018), aunque en algunos casos involucra solamente la centrifugación para separar los componentes celulares (CLÍNICA CELLUS, 2023). El tejido

adiposo está formado mayoritariamente por adipocitos, en los cuales se almacena energía en forma de triglicéridos, pero también contiene células madre mesenquimales adultas que pueden diferenciarse en múltiples linajes, entre los cuales encontramos adipocitos, condrocitos, hepatocitos y osteoblastos, además de células endoteliales, epiteliales, hematopoyéticas, neuronales y miogénicas (ALMEIDA, CAMPA, *et al.*, 2008; MIANA e PRIETO GONZÁLEZ, 2018). La FVE derivada de tejido adiposo contendrá una alta concentración de células madre mesenquimales y los adipocitos se eliminan, a diferencia del tejido original (CLÍNICACELLUS, 2023).

La FDA considera el tejido adiposo un tejido estructural. Por lo que, si el procesamiento utilizado altera la función del tejido adiposo de proveer reconstrucción, reparación y/o reemplazo, se considera este procesamiento sustancial (FDA, 2020).

El Comité de Terapias Avanzadas (CAT) de la EMA, ha clasificado productos que contienen FVE como de terapias avanzadas, cuando se cumple el criterio de procesamiento sustancial (EMA, 2007; EMA, 2016; EMA, 2023) o cuando las células se utilizarán en el paciente para una función diferente a la esencial que tenían en el donante, mediante acción farmacológica, inmunológica o metabólica (EMA, 2017). Ha clasificado, también, otros productos como no de ATMP cuando no se propone una acción médica o terapéutica, como los productos de FVE destinados a lipotransferencia o “*lipofilling*” (EMA, 2017) o cuando el procesamiento de las células no fue sustancial y la función coincide en el donante y en el receptor (EMA, 2018).

La sangre completa, el plasma y los componentes sanguíneos utilizados para hemoterapia o para uso terapéutico se excluyen del alcance del documento; al igual

que los medicamentos derivados del plasma o hemoderivados. Una normativa específica fue elaborada por un grupo regulatorio integrado por especialistas de diferentes áreas del ISP y actualmente se encuentra en proceso de revisión/aprobación por el Ministerio de Salud.

Con relación al plasma rico en plaquetas (PRP), se evidenció durante la revisión del entorno nacional que se está utilizando para el tratamiento de artrosis, lesiones tendinosas, articulares, musculares y óseas (tendinitis, condromalacia), desgarros musculares y esquinces o lesiones de menisco. Los concentrados de plaquetas se preparan por medios físicos simples (centrifugación, separación), por lo que su procesamiento puede considerarse manipulación mínima, ya que no producen proliferación celular porque las plaquetas son elementos celulares sin núcleo (FIORENTINO, ROFFI, *et al.*, 2015). Es preciso aclarar que, el plasma rico en plaquetas se considera un medicamento biológico, pero no de terapias avanzadas, tampoco se clasifica como producto de células y tejidos de uso humano (FDA, 2020; COUNCIL, 2003). La acción terapéutica se relaciona con los factores de crecimiento liberados por las plaquetas y otras moléculas (citoquinas, proteínas señalizadoras, etc.). Las Autoridades Reguladoras Nacionales de España (AEMPS) y de Australia (TGA) han definido marcos regulatorios específicos para este tipo de productos (AEMPS, 2013; CARE, 2019).

Por tanto, deberá incluirse en la guía una sección relacionada con la clasificación de los productos, donde se explique que debe realizarse un análisis caso a caso, tomando en cuenta los criterios antes expuestos, entre otros. Además, deberá establecerse que, en caso de dudas, puede utilizarse el mecanismo implementado por el ISP para el Régimen de Control Sanitario, aplicable a productos cuya



clasificación no esté claramente definida (ISP, 2023).

### De los fabricantes

El proceso de fabricación de los productos de terapias avanzadas, al igual que para otros productos biológicos, debe realizarse bajo cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. Un aspecto importante detectado durante la revisión del entorno nacional es que en el proceso de fabricación de los productos de terapias avanzadas intervienen laboratorios de universidades, hospitales/clínicas, bancos de sangre y servicios de transfusión de hospitales/clínicas, así como bancos de células y de tejidos, los cuales no están identificados como establecimientos de fabricación de medicamentos en el Decreto N° 3/2010.

En consecuencia, la guía deberá mencionar que todas las instituciones que intervienen en el proceso de fabricación de los medicamentos de terapias avanzadas se consideran establecimientos de fabricación y deberán cumplir los requerimientos de buenas prácticas de fabricación vigentes aplicables; así como, los específicos que se definan para este tipo de productos. En el caso de los bancos de sangre, servicios de transfusión y bancos de tejidos, deberán considerar, también, las normas vigentes emitidas por el Ministerio de Salud (MINSAL, 2021; SALUD, 2018). De igual modo, las etapas de donación, evaluación, obtención, preservación, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos, están sujetas a la reglamentación vigente (SALUD, 2018) y los lineamientos específicos que se establezcan para los medicamentos de terapias avanzadas.

### De los ensayos clínicos

Según se establece en el Código Sanitario, los productos farmacéuticos y los elementos de uso médico para ser utilizados en investigaciones científicas en seres humanos deberán contar con una autorización especial

para su provisional otorgada por el ISP. A tales efectos, el ISP ha emitido una serie de documentos regulatorios relacionados con la aprobación y ejecución de ensayos clínicos en el país (ISP, 2023).

En noviembre del 2022, se emitió una guía específica que provee recomendaciones para la realización de ensayo clínicos con productos biológicos, incluidos los productos de terapias avanzadas (ISP, 2022). La guía establece con respecto a los fabricantes, que deben contar con la autorización sanitaria del establecimiento y que en el marco de la evaluación, se verificará el cumplimiento de las BPF contemplando la posibilidad de realización de una visita de inspección, de acuerdo a la evaluación de riesgo, al tipo de producto y la fase de desarrollo, entre otros aspectos. Además, especifica que el laboratorio de producción farmacéutica instalado en territorio nacional debe contar con autorización expresa del ISP para fabricar productos farmacéuticos con fines de investigación clínica.

Al respecto, en la nueva guía a elaborar se debe precisar que las recomendaciones en la guía de ensayos clínicos aplican tanto para productos de fabricación local como importados. En ambos casos, en la documentación a presentar se incluirá adicionalmente, la sección 3.2.A.1 Equipamiento e Instalaciones del CTD y además, para los productos de importación, deberá presentarse el certificado BPF emitido por la autoridad competente del país de procedencia. En el caso de ensayos clínicos de fases tempranas para productos de fabricación local, la evaluación de la sección 3.2.A.1 del CTD, en conjunto con la información de calidad (secciones 3.2.S y 3.2.P) y el análisis de riesgo que se realice, permitirán arribar a conclusiones sobre si el proceso realizado en las instalaciones garantiza la calidad y seguridad del producto

de terapias avanzadas en investigación. Para fases de desarrollo posteriores, será imprescindible contar con la autorización del establecimiento.

#### De la autorización de comercialización o registro

En el Decreto N°3/2010 se establece la documentación que debe presentarse para la solicitud de registro sanitario. Específicamente el artículo 42 está referido a los productos biológicos<sup>(4)</sup>. Para los productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinante, se definen requerimientos adicionales en la norma técnica 170/2014 (SALUD e PÚBLICA, 2014). No obstante, los requerimientos definidos no abarcan las particularidades de los productos de terapias avanzadas, por ejemplo, con relación a caracterización, métodos de control de calidad y exigencias específicas de seguridad y eficacia; lo cual fue evidenciado durante la revisión del entorno nacional.

Debido a que hasta el momento no se dispone de lineamientos específicos para la información de calidad, seguridad y eficacia para los productos de terapias avanzadas, se propone incluir en la guía un anexo con un listado de documentos normativos emitidos por ARNs de alta vigilancia que sean aplicables a estos productos. La elaboración de guías específicas se realizará en etapas subsiguientes.

En cuanto al formato del expediente de registro, al igual que para otros productos farmacéuticos, debe cumplir el formato del Documento Técnico Común de ICH (CTD), de acuerdo a las guías técnicas que describen el formato de presentación de las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos (ISP, 2021; ISP, 2021; ISP, 2021; ISP, 2021).

Un aspecto de gran relevancia son los mecanismos o procedimientos especiales implementados durante las etapas de evaluación y aprobación de la solicitud

de registro (tabla 1). De acuerdo a los resultados de la revisión internacional, las ARNs tomadas como referencia disponen de mecanismos que permiten acelerar la evaluación del expediente de registro, mayor intercambio con el solicitante desde la etapa de investigación-desarrollo y la aprobación del registro supeditado al cumplimiento de ciertas condiciones, entre otros aspectos (EMA, 2016; EMA, 2023; EMA, 2016; EMA, 2016; FDA, 2019; ANVISA, 2021; ANMAT, 2012). De los 36 productos aprobados hasta el momento, 20 fueron denominados drogas huérfanas por EMA y FDA. En EMA, de los 17 productos aprobados, 10 accedieron al PRIME y a evaluación acelerada, 7 productos se aprobaron con registro condicional y 2 bajo circunstancias especiales (EMA, 2023). En la FDA, de los 28 medicamentos aprobados, 13 recibieron denominación Breakthrough Therapy, 9 solicitaron prioridad de revisión (priority review), 3 recibieron denominación Regenerative Medicine Advanced Therapy y 2 se aprobaron con registro acelerado (FDA, 2022). Por su parte, ANVISA aprobó los 5 productos de terapia génica con “Registro com Termo de Compromisso” (ANVISA, 2023). Para los productos aprobados por ANMAT, no se encontraron disponibles las resoluciones o certificados de registro correspondientes.

En Chile, el DS N°3/2010 en los artículos 54A al G establece el procedimiento de registro acelerado, referido a la reducción del tiempo de evaluación. Sin embargo, aplica solamente a productos que estén registrados en Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia, por lo que los medicamentos de fabricación nacional no pueden acogerse a este mecanismo. Tampoco aplica a los productos biológicos, a menos que se presente una resolución fundada del Ministro de Salud (SALUD e PÚBLICA, 2020). Por otra parte, desde el

2015 está vigente la guía de recomendaciones para registro sanitario de medicamentos huérfanos (SALUD e PÚBLICA, 2015). Esta guía establece que en el caso de productos farmacéuticos huérfanos destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades de baja prevalencia o frecuencia, tanto en su expresión o sus causales, es poco probable la realización y conducción de ensayos clínicos Fase III, con una gran casuística para demostrar su eficacia y seguridad; por lo que, podrán presentarse estudios clínicos de eficacia y seguridad con un número de pacientes reducidos, teniendo en cuenta siempre el perfil riesgo/beneficio y los antecedentes científicos de la información preclínica y clínica.

En consecuencia, podrían aplicarse los criterios definidos en la guía antes referida para la aprobación de los medicamentos de terapias avanzadas, destinados a enfermedades huérfanas. El solicitante deberá avalar debidamente esta solicitud, la cual debe ser aprobada por el Ministerio de Salud.

Con relación al intercambio entre los solicitantes de trámites y el ISP, están implementados mecanismos para reuniones y consultas, los cuales pueden aprovecharse para los medicamentos de terapias avanzadas. Dada la rápida evolución científica en este campo, es conveniente precisar en la guía, que los solicitantes podrán solicitar asesoramiento científico al Instituto, incluidas las actividades posteriores a la autorización.

#### De la farmacovigilancia

El ISP ha establecido un conjunto de normas que regulan la función de farmacovigilancia y aplican a todos los productos farmacéuticos, incluidos los productos biológicos. Específicamente la norma sobre el sistema nacional de farmacovigilancia establece la obligatoriedad de presentar el plan de manejo de riesgo, para moléculas introducidas

por primera vez en el mercado, productos biotecnológicos y productos similares a productos innovadores que ya cuenten con planes de manejo de riesgos (PÚBLICA, 2012). En este caso, los productos de terapia celular y de ingeniería de tejidos no están incluidos, por lo que la guía a elaborar deberá especificar que para estos productos también es necesario presentar este documento, en los plazos definidos en la normativa vigente aplicable.

Además, la trazabilidad completa del paciente, del producto y la vinculación de ambos datos entre sí resulta crucial para el seguimiento de la eficacia y de las reacciones adversas de los medicamentos de terapias avanzadas, por lo que, se especificará que esta información también debe presentarse al ISP.

#### Otras consideraciones importantes

Durante el diagnóstico del entorno nacional se evidenció el uso de productos de terapias avanzadas con fines cosméticos. Mayoritariamente son células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical, tejido graso, piel y cabello y fibroblastos obtenidos de la piel (CEL, 2022; VIDACEL, 2023). Aunque la información disponible en los sitios web de los laboratorios y clínicas que ofrecen estos tratamientos no es amplia, se describe a grandes rasgos el proceso de obtención del producto a aplicar e incluye expansión celular, o sea, manipulación sustancial. Sin embargo, de acuerdo al uso propuesto (mejorar apariencia), no clasificaría en la definición propuesta de terapia celular (tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad). No obstante, resulta importante incluir una aclaración al respecto dada la delgada línea de división entre algunos productos cosméticos y medicamentos, según el uso propuesto. La FDA, por ejemplo, aprobó LAVIV® (azficel-T), que es un producto de terapia celular autóloga, obtenido a partir de

fibroblastos de piel expandidos e indicado para el mejoramiento de la apariencia de las arrugas del pliegue nasolabial, de moderadas a severas en adultos (FDA, 2022).

Otro aspecto relevante a considerar en la guía, es el tratamiento regulatorio que recibirán los productos que de acuerdo a las definiciones propuestas clasifiquen como medicamentos de terapias avanzadas y se han estado utilizando en la práctica clínica. Para este fin podría tomarse como ejemplo el proceso de regularización definido por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y los requerimientos definidos por ANVISA para producto de terapia avanzada destinado a un paciente específico bajo la responsabilidad de un profesional médico (ANVISA, 2021; MINISTERIO DE SANIDAD, 2014).

desarrollen productos de terapias avanzadas en Chile. El ISP deberá analizar si se precisan normativas adicionales.

## **CONCLUSIONES**

Del diagnóstico del entorno internacional se evidenció que la mayoría de los productos aprobados son productos de terapia génica de células CAR-T y vectores virales, mientras que la terapia de células somáticas, la ingeniería de tejidos y algunos productos de HPC lo son en menor medida. Se han emitido directrices que cubren temas específicos para productos de terapia celular y génica. Las ANR han definido o adaptado mecanismos regulatorios para acelerar el acceso a productos de terapias avanzadas dirigidos a necesidades médicas no satisfechas.

Se evidenció fabricación y uso principalmente de productos de terapia celular somática en Chile, aunque hay perspectivas de desarrollo de productos de terapia génica e ingeniería de tejidos. El marco regulatorio aún está en desarrollo. Considerando resultados de las etapas de diagnóstico se realizó una propuesta de requerimientos a incluir en una guía que ofrezca orientación a las instituciones que

## REFERENCIAS

AEMPS. RESOLUCIÓN POR LA QUE SE ESTABLECE LA CLASIFICACIÓN DEL USO TERAPÉUTICO NO SUSTITUTIVO DEL PLASMA AUTÓLOGO Y SUS FRACCIONES, COMPONENTES O DERIVADOS, COMO MEDICAMENTO DE USO HUMANO PARA ATENDER NECESIDADES ESPECIALES, 2013. Disponible em: <<https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf?x46178>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ALMEIDA, K. A. et al. Fracción vascular estromal de tejido adiposo: cómo obtener células madre y su rendimiento de acuerdo a la topografía de las áreas donantes: estudio preliminar. **Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana**, Madrid, v. 34, n. 1, p. 1989-2055, Enero 2008.

ANDES, C. U. D. L. Clínica Universidad de los Andes, 2022. Disponible em: <<https://www.clinicauandes.cl/centros-y-programas/centros/centro-de-terapia-celular>>. Acceso em: Abril 2023.

ANMAT. Disposición N°4622, 2012. Disponible em: <[http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_4622-2012.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_4622-2012.pdf)>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANMAT. COMISION INTERMINISTERIAL DE INVESTIGACIONES Y MEDICAMENTOS PARA TERAPIAS AVANZADAS, 2017. Disponible em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-1-2017-273954>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANMAT. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA - REQUISITOS, EXIGENCIAS Y CLASIFICACION, 2018. Disponible em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-179-2018-314546>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANMAT. Legislación y Avisos Oficiales, 2023. Disponible em: <<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/223014/20191205>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos, 2023. Disponible em: <<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 505, DE 27 DE MAIO DE 2021 , 2021. Disponible em: <[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC\\_505\\_2021\\_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255)>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANVISA. Produtos registrados, 2023. Disponible em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ANVISA. Terapias Avançadas, 2023. Disponible em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

BARAHONAPÉREZ, V.; GAMBOAARANCIBI, M.E. Unidad de Bibliotecas Universidad de Santiago de Chile, 2020. Disponible em: <[https://usach.primo.exlibrisgroup.com/discovery/fulldisplay?docid=alma991974237806116&context=L&vid=56USACH\\_INST:REPOSITORIO&lang=es&adaptor=Local%20Search%20Engine](https://usach.primo.exlibrisgroup.com/discovery/fulldisplay?docid=alma991974237806116&context=L&vid=56USACH_INST:REPOSITORIO&lang=es&adaptor=Local%20Search%20Engine)>. Acceso em: Noviembre 2022.

CARE, D. O. H. A. A. Regulation of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF) and conditioned serum, 2019. Disponible em: <<https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/regulation-platelet-rich-plasma-prp-platelet-rich-fibrin-prf-and-conditioned-serum>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

CEL, M. Terapia celular, 2022. Disponible em: <<https://www.medicel.cl/terapia-celular/>>. Acceso em: Abril 2023.

CELLS, C. F. Cell for cells, 2022. Disponible em: <<https://c4c.cl/>>. Acceso em: Abril 2023.

CELLUS, C. TRATAMIENTOS Y TERAPIA CELULAR, 2022. Disponible em: <<https://www.clinicacellus.cl/tratamientos-y-terapia-celular/>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

CITOMED. Terapia Celular, 2022. Disponible em: <<https://citomed.cl/celulas-madre/>>. Acceso em: Abril 2023.

CLÍNICACELLUS. Fracción Vascular Estromal (FVE), 2023. Disponible em: <<http://www.clinicacellus.cl/tratamientos-y-terapia-celular/tratamientos/fraccion-vascular-estromal-fve/>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

COUNCIL, T. E. P. A. O. T. Setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC, 2003. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2002/98/ec-european-parliament-council-27-january-2003-setting-standards-quality-safety-collection-testing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2002/98/ec-european-parliament-council-27-january-2003-setting-standards-quality-safety-collection-testing_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal product, p. Abril, 2023 2007. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-sterile-suspension\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-sterile-suspension_en-0.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach, 1 Agosto 2016. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC, 2016. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004, 2016. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products , 2016. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-autologous-stromal-vascular-fraction-svf-cells-human-autologous-adipose-derived-mesenchymal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-autologous-stromal-vascular-fraction-svf-cells-human-autologous-adipose-derived-mesenchymal_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products, 2017. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-stromal-vascular\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-stromal-vascular_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products, 2017. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-autologous-stromal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal-products-autologous-stromal_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products , 2018. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/stromal-vascular-fraction\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/stromal-vascular-fraction_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products, 2022. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. CAT quarterly highlights and approved ATMPs, 31 Enero 2023. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-october-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-october-2022_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, 2023. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Medicines, 2023. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

EMA. Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products, 2023. Acesso em: 8 Abril 2023.

EUROPEA, P. E. Y. E. C. D. L. U. Código comunitario sobre medicamentos para uso humano, 28 Noviembre 2001. Disponível em: <<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=EN>>. Acesso em: Abril 2023.

EUROPEA, P. E. Y. E. C. D. L. U. Diario Oficial de la Unión Europea, 10 Diciembre 2007. Disponible em: <<chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FDA. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions , 2019. Disponible em: <<https://www.fda.gov/media/120267/download>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FDA. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use , 2020. Disponible em: <<https://www.fda.gov/media/109176/download>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FDA. Approved Cellular and Gene Therapy Products, 2022. Disponible em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FDA. Interactions with Office of Tissues and Advanced Therapies, 2022. Disponible em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/interactions-office-tissues-and-advanced-therapies>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FDA. Cellular & Gene Therapy Guidances, 2023. Disponible em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

FIORENTINO, S. et al. European definitions, current use, and EMA stance of platelet-rich plasma in sports medicine. **The Journal of Knee Surgery**, p. 28-51, Febrero 2015.

ISP. **Grupo de Trabajo para elaborar propuesta de regulación de terapia celular; Informe técnico sobre terapias avanzadas en Chile**. ISP Chile. Santiago. 2017.

ISP. Aprueba Guía Técnica que describe el formato de presentación de las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos (FPS)- Eficacia, 2021. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/Resolucion-Exenta-Nº-1465-2021-Modulo-5-FPS.pdf>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Aprueba Guía Técnica que describe el formato de presentación de las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos (FPS)- Módulo 3- Calidad, 2021. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/Resolucion-Exenta-Nº-836-2021-Modulo-3-FPS.pdf>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Aprueba Guía Técnica que describe el formato de presentación de las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos (FPS)- Módulo 4- Seguridad, 2021. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/Resolucion-Exenta-Nº-1028-2021-Modulo-4-FPS.pdf>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Aprueba guía técnica que describe el formato de presentación de las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos (FPS)-Módulo 1, 2021. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/Resolucion-Exenta-Nº-754-2021-Modulo-1-FPS.pdf>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Aprueba guía técnica “Otorga lineamientos y orientación para la realización de estudios clínicos con productos biológicos”, 2022. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/02/Res.-Ex.-Nº-273-2022-Aprueba-Guia-Tecnica-Lineamientos-Estudios-Clinicos-con-Biologicos.pdf>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Gestión de Trasplante, 2022. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/biomedico/gestion-de-trasplante/>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Sistema de Consulta de Productos Registrados, 2022. Disponible em: <<http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>>. Acceso em: Abril 2023.

ISP. Normativa Agencia Nacional de Medicamentos, 2023. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/normativa-anamed/>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Régimen de Control Sanitario, 2023. Disponible em: <<https://www.ispch.cl/anamed/regimen-de-control-sanitario/>>. Acceso em: 8 Abril 2023.

ISP. Sistema de Consulta de Estudios Clínicos con Productos Farmacéuticos autorizados en Chile, 2023. Disponible em: <<http://estudiosclinicos.ispch.gob.cl/>>. Acceso em: Abril 2023.

MIANA, V. V.; PRIETO GONZÁLEZ, E. A. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. **Ecancermedicalsecience**, v. 12, p. 822, Marzo 2018.

MINISTERIO DE SANIDAD, S. S. E. I. I. DISPOSICIONES GENERALES, 2014. Disponível em: <<https://www.boe.es/boe/dias/2014/06/14/pdfs/BOE-A-2014-6277.pdf>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

MINSAL. Dona Sangre – Descarga de Archivos, 2021. Disponível em: <<https://www.minsal.cl/dona-sangre-descarga-de-archivos/>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

OPS. Organización Panamericana de la Salud, 2018. Disponível em: <[https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0.>](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0.>)>. Acesso em: Novembro 2022.

PÚBLICA, S. S. Resolución Exenta N° 381 Aprueba Norma general técnica 140 sobre sistema nacional de farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano, 2012. Disponível em: <[https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa\\_anamed/farmacovigilancia/Resolución%20Exenta%20381.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_anamed/farmacovigilancia/Resolución%20Exenta%20381.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

SALUD, M. D. LEY 19451 ESTABLECE NORMAS SOBRE TRASPLANTE Y DONACION DE ORGANOS, 1996. Disponível em: <<https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=30818>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

SALUD, M. D. NORMA GENERAL TÉCNICA PARA EL PROCURAMIENTO, PRESERVACIÓN E IMPLANTE DE TEJIDOS, 2018. Disponível em: <<https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/NT-de-Tejidos-Final.pdf>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

SALUD, M. D.; PÚBLICA, I. D. S. RESOLUCIÓN 411 EXENTA APRUEBA RECOMENDACIONES PARA REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, 2015. Disponível em: <<https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1075139>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

SALUD, M. D.; PÚBLICA, S. D. S. Decreto 945 EXENTO APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 170 SOBRE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS DERIVADOS DE TÉCNICAS ADN RECOMBINANTES, 2014. Disponível em: <[https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa\\_anamed/medicamentos/Decreto%20Exento%20945.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_anamed/medicamentos/Decreto%20Exento%20945.pdf)>. Acesso em: 8 Abril 2023.

SALUD, M. D.; PÚBLICA, S. D. S. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. **DECRETO 3 APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO**, 2020. Disponível em: <<https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879>>. Acesso em: Agosto 2022.

TECHNOLOGY), O. (. C. IMMUNOTHERAPY, 2022. Disponível em: <<https://oncobiomed.cl/en/immunotherapy/>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

VIDACEL. Banco de Células Madre, 2023. Disponível em: <<http://www.vidacel.cl/>>. Acesso em: 8 Abril 2023.

WHO. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424\\_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf?sfvrsn=11a0c885\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf?sfvrsn=11a0c885_1), 2022. Disponível em: <[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424\\_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf?sfvrsn=11a0c885\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf?sfvrsn=11a0c885_1)>. Acesso em: 8 Abril 2023.