

CONSULTA PÚBLICA Nº 706, DE 26 DE AGOSTO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=49682).

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor-Presidente**, em 26/08/2019, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0709091** e o código CRC **09AD5D32**.

ANEXO PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.494647/2015-91

Assunto: Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada de origem humana e dá outras providências.

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema 10.4- Registro de produto de terapia avançada

Área responsável: Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO.

Diretor Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA MINUTA DE RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada de origem humana e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em **XX de XX de 201...**, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem por objetivo estabelecer requisitos mínimos para o registro de produtos de terapias avançadas, com vistas a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos regularizados no País.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução aplica-se aos produtos de terapias avançadas de origem humana a serem submetidos a análise para fins de concessão de registro pela Anvisa.

Parágrafo único. Para efeitos desta Resolução, os produtos de terapias avançadas passíveis de registro são:

I- os produtos de terapias celulares avançadas;

II- os produtos de terapia gênica; e

III- os produtos de engenharia tecidual;

Art. 3º Esta resolução não se aplica:

I - aos procedimentos com células progenitoras hematopoéticas para fins de transplante convencional, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações; e

II - aos procedimentos que atendam cumulativamente a todos os requisitos abaixo listados:

a) tratar-se de coleta de células de um indivíduo e o transplante, infusão ou implante do material resultante no mesmo indivíduo (uso autólogo)

b) durante o mesmo ato cirúrgico ou mesmo procedimento terapêutico

c) com manipulação mínima; e

d) com o objetivo de desempenhar a mesma função.

III – aos procedimentos relacionados ao sangue e hemocomponentes para fins transfusionais, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 34, de 11 de junho de 2014, ou suas atualizações;

IV – aos procedimentos relacionados às células e aos tecidos germinativos para fins de reprodução humana assistida, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 23, de 27 de maio de 2011, ou suas atualizações; e

V - aos produtos biológicos, conforme definição disposta na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010, ou suas atualizações.

VI -aos produtos médicos, conforme definição disposta na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 185, de 22 de outubro de 2001

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - alternativa terapêutica: terapias, produtos ou medicamentos indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, que apresentam potencialmente o mesmo efeito terapêutico;

II - condição séria debilitante: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido;

III - componente ativo: células, sequência de ácido nucléico ou substâncias que desempenham efeito necessário à atividade terapêutica pretendida, utilizado na produção do produto de terapia avançada;

IV - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio): instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados (construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo,

armazenamento, liberação e descarte), com base na avaliação de seu risco zoonossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente;

V - doenças emergentes ou reemergentes: novas condições do estado de saúde, geralmente de origem infecciosa, ou condições já conhecidas que adquiram ou readquiram significância epidemiológica em saúde pública;

VI - doenças negligenciadas: doenças que não apresentam atrativos econômicos para o desenvolvimento de produtos ou medicamentos, ou por atingir população predominantemente de países em desenvolvimento;

VII - doença rara: aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica;

VIII - emergência em saúde pública: situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas (surto e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população;

IX - embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com o produto de terapias avançadas final constituindo recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar;

X - excipiente: qualquer componente do produto final, adicionado intencionalmente a sua formulação, que não seja o componente ativo, as impurezas e o material da embalagem;

XI - impureza: qualquer componente presente no produto de terapias avançadas final e que não seja um excipiente ou componente ativo.

XII – manipulação mínima: processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. São considerados manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros que atenderem à definição apresentada;

XIII – manipulação extensa: processamento das células e tecidos que altera qualquer de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. É todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa;

XIV - material de partida: material utilizado na produção do produto de terapia avançada e que faça parte do produto final, incluindo os de origem biológica e não biológica. São exemplos de materiais de partida: células ou tecidos retirados de um doador, suportes e matrizes ou biomateriais combinados com células manipuladas;

XV - matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, utilizada na produção do componente ativo e que não se destina a ser parte integrante do produto final. São exemplos de matérias-primas: meios de cultura, fatores de crescimento, células acessórias e ácidos nucleicos.

XVI - produtos de terapias avançadas: são os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os produtos de terapia gênica;

XVII - produto de terapia avançada classe I: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação mínima e que desempenha no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XVIII - produto de terapia avançada classe II: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação extensa, produto de engenharia tecidual e produto de terapia gênica;

XIX - produto de engenharia tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou

órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XX – produto de terapia celular avançada: produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXI – produto de terapia gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, com o objetivo de modificar (regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética) a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico.

XXII - produto de terapias avançadas final: consiste no produto terminado em sua embalagem primária que tenha completado todas as fases de produção.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Seção I

Art. 5º Os pedidos de registro de produto de terapia avançada serão analisados de acordo com os requisitos estabelecidos nesta Resolução e na legislação sanitária vigente.

Art. 6º No ato do protocolo do pedido de registro, o requerente, pessoa jurídica, deve comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente e informar se a petição se refere a:

I-Registro de produto de terapia avançada classe I, conforme disposto nos Capítulos III e IV desta Resolução;

II- Registro de produto de terapias avançadas classe II, conforme disposto nos Capítulos III e V desta Resolução;

III- Registro para produto de terapia avançada classe I ou II, com estudos clínicos comprobatórios de segurança e estudos que apontem indícios de eficácia para a indicação terapêutica proposta, conforme disposto no Capítulo VI desta Resolução.

Art. 7º É facultado ao requerente dos pedidos de registro de que trata esta Resolução instruir o correspondente dossiê de registro conforme o formato *Common Technical Document (CTD)*, previsto no guia M4 do *International Conference on Harmonization (ICH)*.

Art. 8º Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto de terapia avançada devem cumprir com Boas Práticas de Fabricação, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações;

Art. 9º O detentor de registro de produto de terapia avançada caducado ou cancelado, por motivos não afetos a falhas de segurança e eficácia, poderá submeter novo registro relativo ao mesmo produto com base em análise de documentação simplificada.

Parágrafo único. Para os casos não contemplados no *caput* do artigo, o detentor do registro deve reiniciar os procedimentos para obter o registro do produto, conforme disposto nesta Resolução .

Art. 10. Todas as indicações terapêuticas solicitadas na petição de registro, para produto de terapia avançada, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos e não clínicos que instruem o dossiê, observado o disposto nesta Resolução.

§1º Todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil, com produto de terapia avançada, necessitam de autorização prévia da Anvisa, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 260, de 21 de dezembro de 2018, ou suas atualizações.

§2º O requerente de registro de produto de terapia avançada que queira utilizar informações de ensaios clínicos realizados no Brasil antes da publicação da Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 260, de 21 de dezembro de 2018 deve comprovar o cumprimento dos requisitos técnicos exigidos pela Resolução, bem como o cumprimento das Boas Práticas Clínicas.

Art. 11. A Anvisa pode, a qualquer momento, mediante justificativa e fundamentação técnica, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto de terapia avançada, ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínicas, caso ocorram fatos que ensejem avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art.12 Nenhum produto de terapia avançada que envolva OGM pode ser disponibilizado para uso ou consumo no País sem o posicionamento da CTNBio, conforme disposto pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações.

Art. 13. O produto de terapia avançada produzido de forma não rotineira, para paciente específico, sob responsabilidade de profissional médico, preparados de acordo com requisitos de qualidade e segurança, conforme disposto no Capítulo VII desta Resolução, são dispensados de registro.

§1º Tal condição somente se aplica a pacientes com indicação de uso do produto de terapia avançada para o tratamento de doenças sem alternativa terapêutica disponível no País e em condição de risco de vida iminente.

§2º A utilização prevista no *caput* deste artigo deve ser analisada e aprovada pelo médico para cada paciente e para cada indicação e deve ser notificada à Anvisa, quando se tratar de produto de terapia avançada classe I, produto de terapia celular avançada e produto de engenharia tecidual.

§3º Em caso de produto de terapia gênica, além da análise e aprovação realizada pelo médico do paciente, o uso do produto deve ser previamente autorizado pela Anvisa

§4º O disposto no *caput* deste artigo não se aplica aos pacientes que participam dos programas de acesso expandido, de uso compassivo e de fornecimento pós-estudo, devendo seguir, no que for aplicável ao acesso a medicamentos, ao disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 38, de 12 de agosto de 2013, ou suas atualizações.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

Seção I

Documentação administrativa necessária ao registro de produto de terapia avançada classe I ou II

Art. 14. No ato do protocolo de pedido de registro de produto de terapia avançada, caberá ao requerente apresentar os seguintes documentos:

I – formulários de petição de registro, devidamente preenchidos;

II – via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou comprovante de isenção, quando for o caso;

III - descrição das características do produto e embalagem;

IV - cópia do certificado de Autorização de Funcionamento (AFE) das empresas envolvidas na fabricação do produto, no caso de produção nacional;

V – protocolo de solicitação de inspeção, perante a Anvisa, para fins de emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, para todas as empresas envolvidas na cadeia fabril do produto de terapia avançada;

VI – cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localizam as empresas envolvidas na cadeia fabril do produto de terapia avançada, quando couber;

VII - relatório de análise emitido por autoridades sanitárias competentes pelo registro do produto de terapia avançada em outros países, quando couber;

VIII – cópia do modelo de bula aprovada pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do produto, quando couber;

IX - modelos de bula a ser empregada no Brasil e embalagens primária e secundária; e

X - dados de monitoramento pós-registro atualizados, obtidos de estudos clínicos e não clínicos, bem como da comercialização do produto em outros países, quando aplicável, assim como proposta de Plano de Gerenciamento de Riscos para o produto em questão.

Seção II

Informações gerais sobre o produto de terapia avançada classes I e II

Art. 15. No ato de protocolo do pedido de registro de produto de terapia avançada, o requerente deverá apresentar à Anvisa relatório técnico com as seguintes informações:

I – resumo das características gerais do produto, tais como:

a) forma e apresentação;

b) composição completa, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos, de acordo com a Denominação Comum Internacional (DCI) ou Denominação Comum Brasileira (DCB), quando couber;

c) vias de administração;

d) indicações, finalidade ou uso a que se destina;

e) contra-indicações;

f) efeitos colaterais;

g) reações adversas;

h) restrições ou cuidados que devem ser considerados;

i) precauções e advertências;

j) uso durante gravidez e lactação e uso pediátrico;

k) interações medicamentosas e alimentares;

l) alteração nos testes laboratoriais;

m) prazo de validade;

n) cuidados de conservação, incluindo a temperatura de armazenamento;

o) temperatura de conservação;

p) temperatura de transporte;

q) especificações do material da embalagem primária.

II- resumo com informação sobre o mecanismo de ação e o uso clínico do produto de terapia avançada;

III- resumo das informações de qualidade, de forma a destacar os parâmetros críticos de qualidade do produto;

IV- resumo e análise crítica dos aspectos não-clínicos do produto;

V- resumo e análise crítica dos aspectos clínicos do produto.

CAPÍTULO IV

DO REGISTRO SIMPLIFICADO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE I

Art. 16. Além do disposto no Capítulo III, Seções I e II, desta Resolução, o requerente de pedido de registro simplificado, aplicável a produtos de terapia avançada classe I, deve apresentar à Anvisa relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto.

Art. 17. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico do produto e aos critérios utilizados para selecionar espécies e modelos relevantes *in vitro* e *in vivo* devem ser analisados e fundamentados na análise crítica dos dados não-clínicos do produto-

Art. 18 O relatório dos estudos não-clínicos com produtos de terapias avançadas deve conter:

I - estudos necessários à comprovação do efeito terapêutico pretendido e dose eficaz, em função do tipo de produto e frequência de administração;

II- estudos sobre a interação do produto com os demais tecidos, com avaliação quanto aos potenciais efeitos secundários;

III- estudos que visem a determinar parâmetros de viabilidade, vida útil, distribuição, metabolismo e excreção dos produtos de terapia avançada.

IV- estudos de toxicidade do produto, incluindo o componente celular, excipientes e eventuais impurezas relacionadas ao processo;

V- estudos para determinar efeitos imunogênicos potenciais; e

VI- estudos sobre o potencial tumorigênico do produto de terapia avançada.

Parágrafo único. No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerando o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 19. O relatório dos estudos clínicos com produto de terapia avançada deve conter:

I - estudos de segurança, que abordem aspectos relacionados à biodistribuição e enxertia, vida- útil, enxerto ectópico, transformação oncogênica e estabilidade da linhagem celular; e

II - estudos de eficácia clínica.

§ 1º A estratégia utilizada, nos estudos clínicos, para avaliar a eficácia de longo prazo do produto de terapia avançada deve ser apresentada à Anvisa pelo requerente do pedido de registro.

§ 2º No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerado o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 20. Após o recebimento da documentação que instrui pedido de registro simplificado de produto de terapia avançada classe I, a Anvisa terá 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para manifestar-se definitivamente quanto ao pleito, segundo disposto na Lei nº 6360/76 e suas atualizações

§ 1º Nos casos de produto de terapia avançada classe I utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível, a respectiva petição de registro será enquadrada em categoria prioritária e a Anvisa terá o prazo de 120 (cento e vinte) dias para manifestar-se definitivamente quanto ao pleito.

§ 2º O pedido de enquadramento em categoria prioritária deve ser efetuado no ato de protocolo da petição de registro, cabendo à empresa anexar documentos que fundamentem o indicativo de enquadramento nos critérios previstos no §1º deste artigo.

Art. 21. O registro de produto de terapia avançada classe I tem validade de 5 (cinco) anos, podendo ser renovado mediante avaliação de risco baseado nos relatos de inexistência de ineficácia ou de eventos adversos significativos e demais exigências sanitárias vigentes.

Parágrafo único. Após a segunda renovação, o registro concedido terá validade de 10 (dez) anos.

CAPÍTULO V

DO REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE II

Art. 22. Além do disposto no Capítulo III, Seções I e II, desta Resolução, o requerente de pedido de registro de produto de terapia avançada classe II deve apresentar dossiê de qualidade e relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto.

Art 23. O dossiê de qualidade do produto de terapia avançada classe II deve conter:

I- Informações sobre o material de partida, matéria-prima e excipientes:

a) relação de todos os materiais de partida utilizados para a produção do produto de terapia avançada, incluindo, no caso de produto de terapia gênica, os materiais necessários à produção de vetores e à manipulação genética das células;

b) dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou células e dependência do ciclo celular, em caso de microrganismos ou vírus;

c) relação das matérias-primas utilizadas na produção do produto de terapia avançada, incluindo o nome do material, fabricante, quantidade utilizada no processo, recomendações da farmacopeia ou especificações dos materiais ou tecnologias próprias (*in house*), incluindo a documentação sobre os controles de qualidade utilizados;

d) relação dos equipamentos utilizados na fabricação;

e) informações sobre a seleção do doador de material de partida e matéria-prima de origem humana, incluindo triagem clínica e social, avaliação física, triagem laboratorial e demais avaliações pertinentes, conforme disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações;

f) documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes (EET), conforme determinações das Resoluções Diretoria Colegiada RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018 e RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações;

g) especificação dos excipientes, descrição de possíveis interações químicas com o componente ativo, descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;

h) informações sobre suportes, matrizes e dispositivos utilizados, incluindo os testes realizados, em termos de segurança, biocompatibilidade e durabilidade, de acordo com a Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 185, de 22 de outubro de 2001 e Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 51, de 06 de abril de 2001, ou suas atualizações.

II- Informações sobre o componente ativo e o produto de terapia avançada final:

a) caracterização do componente ativo, incluindo, quando couber, sua identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, cariologia e esterilidade;

b) descrição das metodologias analíticas validadas para a caracterização do componente ativo;

c) descrição geral do produto de terapia avançada final, contendo, quando couber, informações sobre a composição e a caracterização, incluindo identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, cariologia e esterilidade;

d) informação qualitativa e, sempre que possível, quantitativa, sobre as impurezas relacionadas com o processo e o produto, devendo o grau de determinação das impurezas ser fundamentado.

Parágrafo único. Caso ensaios não possam ser realizados no produto final, mas apenas em produto intermediário e/ou como controles em processo, ou não sejam considerados aplicáveis ao produto em questão e, portanto, passíveis de desobrigação quanto à sua realização, tais fatos devem ser devidamente justificados e fundamentados tecnicamente pelo requerente.

III- informações sobre as etapas de fabricação do produto de terapia avançada:

a) descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto de terapia avançada, incluindo as etapas de seleção da população celular de interesse, cultura de células, transformação por agentes físico-químicos e/ou biológicos;

b) descrição detalhada de todas as etapas de produção dos vetores, quando couber;

c) descrição detalhada de todas as etapas de produção dos excipientes, quando couber;

d) relatório de validação das etapas críticas do processo, de forma a assegurar a uniformidade dos lotes e do processo, e a integridade funcional das células durante todas as etapas de fabricação;

e) mecanismos de identificação e segurança que garanta a rastreabilidade do produto.

IV- protocolo e relatório dos estudos de estabilidade realizados; e

V - descrição dos cuidados de armazenamento do produto de terapia avançada final.

Art. 24. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico do produto e aos critérios utilizados para selecionar espécies e modelos relevantes *in vitro* e *in vivo* devem ser analisados e fundamentados na análise crítica dos dados não-clínicos.

Art. 25. O relatório completo dos estudos não-clínicos com produto de terapia avançada deve conter:

I - estudos necessários à comprovação do efeito terapêutico pretendido e dose eficaz, em função do tipo de produto e frequência de administração;

II - estudos sobre a interação do produto com os demais tecidos, com avaliação quanto a potenciais efeitos secundários;

III - estudos que visem a determinar parâmetros de viabilidade, vida útil, distribuição, metabolismo e excreção dos produtos de terapia avançada;

IV - Estudos de biodistribuição de produto de terapia gênica devem abordar o risco de transmissão na linhagem germinativa;

V - estudos de toxicidade do produto, incluindo o componente celular, excipientes e eventuais impurezas relacionadas ao processo, em caso de produto de terapia gênica, devem ser apresentados estudos de integração do produto ao genoma da célula;

VI - estudos para determinar efeitos imunogênicos potenciais;

VII - estudos sobre o potencial tumorigênico do produto de terapias avançadas.

Parágrafo único. No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerado o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 26. O relatório completo de estudos clínicos com produto de terapia avançada classe II deve conter:

I - estudos que abordem aspectos relacionados à biodistribuição e enxertia, vida-útil, enxerto ectópico, transformação oncogenética e estabilidade da linhagem celular, e, no caso de produto de terapia gênica, estudos adicionais de excreção e alteração da sequência genômica; e

II - estudos de eficácia clínica.

§ 1º A estratégia utilizada, nos estudos clínicos, para avaliar a eficácia de longo prazo do produto de terapia avançada deve ser apresentada à Anvisa pelo requerente do pedido de registro.

§ 2º Estudos adicionais de comparabilidade podem ser exigidos, considerando possíveis alterações no processo de fabricação do produto de terapia avançada.

§ 3º No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerado o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 27. Após o recebimento da documentação que instrui o pedido de registro do produto de terapia avançada classe II, a Anvisa terá 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para manifestar-se definitivamente quanto ao pleito, segundo disposto na Lei nº 6360/76 e suas atualizações..

§ 1º Nos casos de produto de terapia avançada classe II utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível, a Anvisa terá o prazo de 120 (cento e vinte) dias para manifestar-se definitivamente quanto ao pleito.

§ 2º O pedido de enquadramento em categoria prioritária deve ser efetuado no ato de protocolo da petição de registro, cabendo à empresa anexar documentos que fundamentem o indicativo de critérios previstos no § 1º deste artigo:

Art. 28. O registro de produto de terapia avançada classe I tem validade de 5 (cinco) anos, renovado mediante avaliação de risco baseado nos relatos de inexistência de ineficácia ou de eventos adversos significativos e demais exigências sanitárias vigentes.

Parágrafo único. Após a segunda renovação, o registro concedido terá validade de 10 (dez) anos.

CAPÍTULO VI

DOS REQUISITOS PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA QUE NECESSITA DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA

Seção I

Informações gerais sobre o registro de produto de terapia avançada que necessita de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica

Art. 29. A título excepcional, a Anvisa pode conceder registro de produto de terapia avançada que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica desde que o produto do requerente cumpra, cumulativamente, todos os requisitos a seguir:

I - ser utilizado em condição séria debilitante;

II - ser utilizado em situações de inexistência de terapia, produto ou medicamento alternativo comparável, para aquele estágio da doença;

III –apresente evidências para melhorar de forma significativa a evolução do paciente ou possibilite a remissão da doença.

Art. 30. No ato de protocolo de pedido de registro de produto de terapia avançada classes I ou II, que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, o requerente deve apresentar as seguintes informações:

I - para produto de terapia avançada classe I, a documentação disposta no Capítulo III, seções I e II e Capítulo IV, art. 18 desta Resolução;

II - para produto de terapia avançada classe II, a documentação disposta no Capítulo III, seções I e II e Capítulo V, arts. 23, 24 e 25 desta Resolução;

III - relatório dos estudos clínicos já realizados com o produto, bem como os respectivos cronogramas de finalização;

IV - descrição da doença para a qual o produto será indicado; e

V – comprovação da relevância do produto para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença, de acordo com os critérios definidos no Art. 29.

§1º Caso o enquadramento do produto para registro de que trata o art. 29 desta Resolução não seja confirmado pela análise técnica da Anvisa, a respectiva petição de registro será indeferida.

§2º a Anvisa terá o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para manifestar-se definitivamente quanto pleito.

Art. 31. O registro de que trata o art. 29 desta Resolução somente poderá ser concedido mediante a assinatura de Termo de Compromisso de Desempenho, conforme modelo aplicável constante no anexo I da presente RDC, e que verse sobre, no mínimo, as seguintes obrigações:

I - o requerente deverá apresentar, no prazo especificado pelas autoridades competentes na Anvisa, cronograma claro e completo de estudos clínicos a serem realizados, cujos resultados subsidiarão as reavaliações da relação benefício-risco do produto de terapia avançada.

II - as bulas, embalagens e quaisquer outras informações médicas destacarão o fato de o produto estar autorizado ao uso clínico, sob condições de monitoramento e produção de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica.

Parágrafo único. As condições impostas ao detentor de registro de produto de terapia avançada, por meio de Termo de Compromisso de Desempenho, serão informadas ao público, juntamente com os prazos e datas para sua execução, por meio do Portal da Anvisa na internet.

Art. 32. O registro de produto de terapia avançada classe I ou II, que necessita de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica terá validade de 1 (um) ano, podendo ser renovado anualmente, por período máximo de 5 (cinco) anos, mediante avaliação da qualidade do cumprimento do Termo de Compromisso implicado e da relação benefício-risco do produto, até a concessão de registro definitivo.

§1º O detentor do registro deve submeter, em até 60 (sessenta) dias do término da validade de registro de produto de terapia avançada classe I ou II que necessita de dados e provas adicionais comprobatórias de

eficácia clínica, a documentação necessária à demonstração do cumprimento do previsto no Termo de Compromisso implicado e à avaliação da relação benefício-risco do produto.

§ 2º A Anvisa tem 45 (quarenta e cinco) dias, contados do peticionamento do detentor do registro, para a análise das informações de que trata este artigo e emissão de posicionamento quanto à prorrogação do registro.

§ 3º O não cumprimento de obrigações previstas no Termo de Compromisso de Desempenho, bem como solicitações de dilação de prazo para o fornecimento de informações à Anvisa devem ser apresentadas por escrito à Agência, mediante fundamentação.

CAPÍTULO VII

DOS CRITÉRIOS PARA A NOTIFICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO PRÉVIA DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA DISPENSADO DE REGISTRO

Art. 33. Fica sujeito ao regime de notificação ou autorização prévia o produto de terapia avançada dispensado de registro, conforme disposto no art. 13 desta Resolução.

§1º A notificação de que trata o *caput* deste artigo se aplica, ao produto de terapia celular avançada classe I e II e ao produto de engenharia tecidual e deve ser realizada pelo médico responsável pelo paciente previamente ao seu uso.

§2º A autorização prévia de que trata o *caput* deste artigo se aplica exclusivamente ao produto de terapia gênica.

Art. 34. A utilização do produto de terapia avançada notificado não necessita de autorização prévia da Anvisa, permanecendo sujeito às demais aprovações éticas cabíveis.

Art. 35. A produção de produto de terapia avançada dispensado de registro, deve cumprir integralmente com o disposto na Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações.

Art. 36. É vedada a comercialização dos produto de terapia avançada dispensado de registro.

Art. 37. A Anvisa irá divulgar anualmente, em seu Portal na internet, lista atualizada com informações sobre os produtos de terapias avançadas dispensados de registro notificados ou autorizados.

Art. 38. A notificação e autorização prévia de produto de terapia avançada dispensado de registro deve ser composta pelas seguintes informações:

I - formulário de petição preenchido e assinado pelo médico que assiste o paciente;

II - documentação que contenha o racional de uso e a experiência clínica prévia com o produto, quando couber;

III- documentação que assegure o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para a empresa envolvida na fabricação do produto de terapia avançada.

Art. 39. A Anvisa irá emitir posicionamento sobre o pleito para a autorização prévia de produto de terapia gênica em 30 (trinta) dias após o recebimento da documentação solicitada pelo art. 38.

Art. 40. O responsável por produto de terapia avançada dispensado de registro deve enviar à Anvisa, relatório de acompanhamento terapêutico de cada paciente, em período a ser determinado pela Agência, conforme cada caso específico.

§ 1º. A Anvisa terá 30 (trinta) dias a partir da notificação para definir a periodicidade de envio dos relatórios de acompanhamento terapêutico do paciente.

§ 2º. Caso a Anvisa não se manifeste, em 30 (trinta) dias a partir da notificação, sobre a definição de periodicidade de envio dos relatórios de acompanhamento terapêutico do paciente fica estabelecido período de 6 (seis) meses para envio de relatórios de acompanhamento terapêutico do paciente.

Art.41. A Anvisa pode suspender ou cancelar a utilização de produto de terapia avançada, caso não haja o cumprimento do disposto no art. 13 desta Resolução.

CAPÍTULO VIII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 42. No ato da concessão do registro de produto de terapia avançada, serão divulgadas informações no Portal da Anvisa na internet, com as bases técnicas para a aprovação do produto e emissão da “Carta de Aprovação”, após a ocultação de qualquer informação de natureza comercial ou confidencial,

Parágrafo único. As informações de que trata o *caput* deste artigo deve incluir resumo escrito de forma acessível ao público leigo, que disponha, em particular, de seção relativa às condições de utilização do produto.

Art. 43. O registro do produto de terapia avançada somente será concedido após a publicação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação para todas as empresas envolvidas na cadeia fabril do produto de terapia avançada.

Parágrafo único. A Anvisa pode considerar a concessão do registro de produto de terapia avançada que tenha a cadeia fabril certificada por autoridade sanitária internacional, com similaridade de medidas sanitárias e acordos bilaterais, mediante avaliação de relatório de inspeção a ser enviado pelo requerente do registro.

Art. 44. A empresa requerente de registro de produto de terapia avançada poderá contatar a área técnica responsável para discutir aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto, antes da submissão da documentação de registro, devendo utilizar os mecanismos disponíveis na Agência para esse fim.

Art. 45. Serão realizados pela Anvisa, de ofício ou a pedido da empresa, painéis técnicos, mediante autorização do Diretor supervisor da área, com vistas a dirimir dúvidas decorrentes da análise dos pedidos de registro de produto de terapia avançada, conforme procedimento específico divulgado no Portal da Anvisa na internet.

Art. 46. Os requisitos para importação e exportação de produto de terapia avançada registrado serão definidos por meio de regulamentação específica.

Art. 47. A Anvisa pode solicitar, quando necessário, análise laboratorial de produto de terapia avançada a laboratório oficial para controle ou um laboratório designado para tal.

Art. 48. O descumprimento de condições, obrigações e prazos previstos nos Termos de Compromisso de que trata esta Resolução suscitará o cancelamento do registro implicado, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas cabíveis.

Art. 49. O descumprimento das disposições dispostas nesta Resolução, bem como o fornecimento de dados e informações falsas, incorretas e que não correspondam a realidade dos fatos, constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 50. Esta Resolução entra em vigor 30 (trinta) dias da data de sua publicação.

WILLIAM DIB
DIRETOR PRESIDENTE

ANEXO I

TERMO DE COMPROMISSO DE DESEMPENHO PARA COMPLEMENTAÇÃO DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE I OU II

Eu, _____, abaixo assinado(a), portador da cédula de identidade RG e inscrito(a) no CPF sob nº _____, em plenos poderes do cargo de Responsável Legal do estabelecimento _____, inscrito no CNPJ sob o nº _____, COMPROMETO-ME, dentro do CRONOGRAMA de que trata o **Anexo I** deste **Termo de Compromisso de Desempenho**, a apresentar os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa por meio do Ofício _____, com fins de complementação aos dados de eficácia que instruem o pedido de REGISTRO do produto de terapia avançada (CLASSE I OU CLASSE II) _____, processo _____, relativamente às seguintes indicações terapêuticas:

1) _____;

2) _____

DECLARO, observado o disposto no art. XX da *Resolução Diretoria Colegiada (RDC) X, de X de XXX de 2018, que dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada, e dá outras providências*, que os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa por meio do Ofício de que trata este **Termo de Compromisso de Desempenho**, não se encontram atualmente disponíveis, e que todos os dados e provas relativos à segurança e eficácia do produto ora em poder ou do conhecimento da empresa foram adequadamente transmitidos à Agência.

DECLARO, ainda, que todos os dados e provas apresentados até o presente momento ao corpo técnico da Anvisa são verdadeiros e adequadamente interpretados para os fins a que se destinam, resultando técnica e estatisticamente corretas as inferências e conclusões que reputam segurança e eficácia ao produto em questão.

COMPROMETO-ME, outrossim, a apresentar os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa por meio do Ofício _____, em ato único, dentro do prazo estipulado pelo corpo técnico da Agência para a última ação do CRONOGRAMA proposto.

COMPROMETO-ME, por fim, a cumprir as obrigações de que trata este **Termo de Compromisso de Desempenho** em consonância com o disposto na *Resolução Diretoria Colegiada (RDC) X, de X de XXX de 2018* e demais atos normativos aplicáveis, observado o princípio da boa-fé e o interesse da saúde pública no País, ASSUMINDO, inclusive, o compromisso de comunicar imediatamente à Anvisa intercorrências que possam vir a prejudicar ou impedir o cumprimento do aqui disposto e previsto.

DECLARO-ME ciente de que o descumprimento de condições, obrigações e prazos previstos neste **Termo de Compromisso de Desempenho** suscitará o imediato cancelamento do registro implicado, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas cabíveis.

DECLARO-ME, ainda, ciente das incertezas clínicas e consequente insegura jurídica que possam decorrer de registro de produto de terapia avançada classe I ou II com necessidade de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, de sorte que DECLARO, outrossim, estar ciente dos eventuais riscos e responsabilidades civis e criminais assumidos, inclusive quanto ao ressarcimento de compras governamentais, caso o produto de terapia avançada em questão se revele, quando exposto ao uso clínico de vida real, inseguro ou ineficaz, notadamente em caso de lesão corporal grave, debilidade permanente ou morte de paciente.

E por ser a expressão da verdade, ASSINO o presente, para que surta seus legais e jurídicos efeitos.

Anexos:

