



Programa de Boas  
Práticas Regulatórias

Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

## JUSTIFICATIVA

Brasília, 7 de novembro de 2017

**Processo nº:** 25351.636781/2012-33

**Consulta Pública nº** 416/2017

**Agenda Regulatória 2015-2016:** Subtema nº 59.1

**Assunto:** Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil.

**Diretor Relator:** William Dib

**Área responsável:** Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – GSTCO

### Contexto

O uso de partes do corpo humano como produtos terapêuticos é uma prática clínica muito antiga e atualmente fortemente regulada no âmbito das terapias convencionais na grande maioria dos países desenvolvidos. Células, tecidos e órgãos são produtos coletados de doadores vivos ou falecidos, mediante critérios de triagem para sua qualificação e, no caso, de doador vivo, também para a manutenção da saúde do doador. Após coletados, os materiais são submetidos a processos de produção em sistemas fechados ou ambientes limpos de acordo com suas especificidades, mantendo suas características biológicas e funções desempenhadas no doador. Os processos, em geral, são de natureza física e considerados manipulação mínima, por não interferirem nos estágios de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica celular. Estes produtos são destinados apenas ao uso homólogo, tanto para uso no mesmo indivíduo (autólogo) quanto para outros pacientes (alógeno), exercendo as funções básicas de suplementação, reparação, reconstrução e substituição de células, tecidos e órgãos no receptor da mesma forma que exercia no doador. Entende-se que, conservando as características biológicas originais, mantendo homologia funcional e manipulando/produzindo seguindo critérios de Boas Práticas haverá garantia de segurança e eficácia dos produtos de terapias convencionais. O modelo regulatório aplicado no Brasil para as terapias convencionais com células, tecidos e órgãos fundamenta-se no licenciamento sanitário emitido pela vigilância sanitária local (estadual ou municipal) baseado em normativas de boas práticas definidas pela Anvisa, no processo de controle e fiscalização periódica por meio de inspeções de boas práticas, no monitoramento de indicadores de produção e qualidade e nas análises de dados de eventos adversos de hemovigilância e biovigilância.

Uma nova categoria de produtos, denominados produtos de terapias avançadas são uma grande promessa terapêutica em situações clínicas complexas e sem alternativas médicas disponíveis, mas também um desafio ao desenvolvimento de mecanismos regulatórios relacionados a sua produção e caracterização, a condução de ensaios clínicos e a determinação de requisitos de segurança e qualidade para o seu registro, distribuição e uso. Ao contrário das células e tecidos utilizados para finalidade de uso convencional, os produtos de terapias avançadas sofrem manipulação extensa, com expansão e diferenciação de células em cultura ou ainda modificação do seu material genético e também, por vezes, desempenham função diferente da que desempenhariam no organismo em sua forma original. Estes produtos são classificados como:

1) produtos de terapia celular avançada: aqueles constituídos de células humanas somáticas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possuem a finalidade de obter propriedades terapêuticas ou preventivas, por meio de seus modos de ação principais de naturezas metabólicas, farmacológicas e/ou imunológicas, para uso autólogo ou alógeno,



em humanos, sendo que foram submetidos à manipulação extensa e/ou que desempenham no receptor uma função distinta da desempenhada no doador;

2) produtos de engenharia tecidual: aqueles constituídos por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresentam 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 foram submetidos à manipulação extensa e/ou desempenham no receptor uma função distinta da desempenhada no doador;

3) produtos de terapia gênica constituídos por ou à base de células: aqueles obtidos por meio de transferência de material genético (DNA, RNA ou oligonucleotídeos) *ex vivo* em células humanas, com objetivos terapêuticos ou preventivos, ou para prover um meio de marcar as células para identificação posterior *in vivo*. Estes produtos são células com material genético modificadas em laboratórios de produção constituindo produtos terapêuticos que carregam o material genético desejado.

Os produtos de terapias avançadas apresentam muitos desafios de produção. Alguns desses desafios incluem variabilidade e complexidade inerentes nos componentes utilizados para gerar o produto final, tais como a fonte variável de células, o potencial de contaminação por agentes infecciosos provenientes do doador, o processo de produção e expansão celular, a necessidade de processamento em ambientes limpos, a incapacidade em esterilizar o produto final, devido à necessidade de manutenção das células vivas, bem como os cuidados com o doador do material de partida. A distribuição destes produtos também pode ser um grande desafio devido à instabilidade dos produtos celulares. Assim, os produtos de terapias avançadas tornam-se alvo de estudos de avaliação pré-clínica e clínica, de forma a garantir sua eficácia e segurança. Os ensaios clínicos devem seguir critérios semelhantes ao produto biológico, salvo especificidades requeridas que irão depender do sistema experimental, da fase de estudo, da qualidade de fonte celular e da segurança dos participantes da pesquisa. Devido a essas peculiaridades destacadas, as principais agências regulatórias internacionais estão desenvolvendo um modelo regulatório fundamentado na avaliação de pré-mercado destes produtos, que envolvem mecanismos de controle para as fases de desenvolvimento (ensaios clínicos) e a disponibilização no território nacional mediante registro sanitário. No campo da avaliação pós-mercado dos produtos tem-se o controle da produção e distribuição baseado em inspeções de Boas Práticas e o seu uso clínico de acordo com as Diretrizes da Segurança do Paciente e o monitoramento dos eventos adversos ao uso.

## Justificativa

Atualmente, os produtos de terapias avançadas em desenvolvimento no Brasil seguem o mesmo rito aplicado as terapias convencionais. Os ensaios clínicos são aprovados apenas pelo sistema de Comitês de Ética em Pesquisa-CEP/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP. Considerando os riscos potenciais dentro do processo de produção de um produto de terapia avançada, o exposto acima e o disposto nas Leis nº 8782/99 e nº 11.105/05, que atribui à Anvisa a competência de anuir com processos de pesquisa clínica e o estabelecimento de normas para procedimentos de coleta, processamento, teste, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso de células como produtos terapêuticos, a Anvisa propõe regulamento com critérios mínimos para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas investigacionais passíveis de registro no Brasil.

A proposta de regulamento técnico da Anvisa tem como objetivo criar critérios mínimos de qualidade e segurança para a realização dos ensaios clínicos no país, assegurando rastreabilidade das informações, a utilização de produtos que cumpram com os requisitos de Boas Práticas para a coleta, processamento, realização de testes de controle de qualidade, armazenamento e disponibilização, bem como a condução das pesquisas de acordo com as diretrizes internacionais do



Boas Práticas Clínicas. Tal avaliação será importante para subsidiar o registro desses produtos no país, assegurando avaliação de qualidade, eficácia e segurança e tornando-os disponíveis à população. A definição de critérios regulatórios claros e padronizados no Brasil torna-se fundamental para o avanço biotecnológico brasileiro contribuindo para o acesso a população oportunamente a produtos seguros e de qualidade.

O texto de Consulta Pública foi baseado na RDC nº 09/2015, que aprova o regulamento técnico para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e foi discutido pela Câmara Técnica de Terapias Avançadas-CAT, da Anvisa instituída pelas Portarias nº 1.731 e 1.732/2016, Câmara esta que tem como objetivo assessorar a Anvisa nos procedimentos de regulamentação, avaliação, registro e pós-registro relacionados a tais produtos, notadamente quanto a sua produção, qualidade, segurança e eficácia.

Considerando os aspectos mencionados acima e as informações complementares que instruíram o Processo, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em reunião realizada no dia 31 de outubro de 2017, aprovou a realização da presente Consulta Pública acerca da proposta de regulamentação sobre procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil, a fim de submeter o assunto a comentários e sugestões do público em geral.

O prazo previsto para envio das contribuições é de 30 dias, a partir do dia 16/11/2015, após o qual o processo seguirá novamente para análise técnica e apresentação de proposta final a ser apreciada pela Diretoria Colegiada.

Com o intuito de facilitar e agilizar as atividades de compilação, análise e resposta às contribuições da Consulta Pública, bem como possibilitar a visualização, em tempo real, das sugestões e críticas recebidas, a Anvisa adotou o uso do formulário eletrônico do DATASUS (FormSUS). Para esta consulta, durante o período previsto para o envio das contribuições, o formulário estará disponível no endereço eletrônico [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=35095](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=35095). Não será necessário o encaminhamento de contribuições por email ou por protocolo físico.

O aprimoramento das rotinas e dos procedimentos de Consulta Pública é um dos instrumentos do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa (PMR), também conhecido como Programa de Boas Práticas Regulatórias. O Programa, instituído em abril de 2008, tem o propósito de aprimorar e modernizar a atuação regulatória da Agência, na perspectiva de promover maior previsibilidade, transparência e estabilidade ao processo regulatório.

Dessa forma, espera-se que o uso da nova ferramenta de contribuição eletrônica responda aos anseios da sociedade para garantir maior transparência das sugestões recebidas e estimular a participação social. A submissão de propostas de atos normativos à Consulta Pública visa colher subsídios para qualificar as decisões regulatórias da Anvisa e assim assegurar que comentários, pareceres e sugestões sobre esses atos possam ser conhecidos pela Agência e levados em consideração na definição do conteúdo da norma.