

# Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil

## Proposal of regulatory framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil

Renata Miranda Parca

Marília Rodrigues Mendes Takao

João Batista da Silva Junior

### RESUMO

**Introdução:** Os Produtos de Terapias Avançadas (PTA) têm sido a grande promessa terapêutica para o tratamento de diversas doenças, inclusive aquelas para as quais não existe alternativa disponível no mercado. Estes produtos, obtidos a partir de células humanas, foram categorizados em âmbito internacional como nova classe terapêutica para a qual a regulamentação adotada assemelha-se à dos medicamentos biológicos, embora com abordagem e critérios diferenciados devido às peculiaridades dos PTA. **Objetivo:** O presente artigo tem como objetivos descrever o histórico das discussões e regulamentações editadas para a temática e apresentar as perspectivas relacionadas ao desenvolvimento do marco regulatório brasileiro para esta nova categoria de produto, a fim de propiciar um ambiente regulatório estável e transparente, favorável ao desenvolvimento tecnológico em âmbito nacional, bem como ao fomento através de investimentos nacionais e internacionais. **Método:** O desenvolvimento deste artigo baseou-se na pesquisa do histórico de normativos sobre o tema, nas iniciativas regulatórias adotadas pela Anvisa, bem como na experiência dos autores a partir de participação em fóruns e discussões afetas à área. **Resultados:** Fundamentação do marco regulatório sanitário nacional para PTA a ser elaborado, e exposição dos principais aspectos da proposta. **Conclusões:** A proposta de marco regulatório nacional para os PTAs abará regulamentos para avaliação e aprovação de ensaios clínicos pela Anvisa, Certificação de Boas Práticas em Células para estabelecimentos produtores e registro de produtos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Regulamentação; Centro de Processamento Celular; Produtos de Terapias Avançadas; Terapia Celular; Marco Regulatório

### ABSTRACT

**Introduction:** Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) have been a therapeutic promise for the treatment of several diseases, including those for which there is no therapeutic alternative available on the market. These products, obtained from human cells, were categorized internationally as a new therapeutic class with similar approach as biological medicines, although with different criteria, due to their peculiarities. **Objective:** This article aims to describe the history of the discussions and regulations published for the thematic, and to present the perspectives related to the development of the Brazilian regulatory framework for this new category of product, with the objective of providing a stable and transparent regulatory environment, favorable to the technological development at national level, as well as to attract national and international investments in the field. **Method:** The development of this article was based on the research of the history of normative published about the topic, on the regulatory initiatives implemented by Anvisa as well as on the participation of the authors in forums and discussions towards the theme. **Results:** Basis of the national regulatory framework for PTA to be elaborated, and exposure of the main aspects of the proposal. **Conclusions:** The proposal of regulatory framework for ATMP will cover the regulations for evaluation and approval of clinical trials by Anvisa, Certification of Good Cell Practices for producer establishments and marketing authorization of products.

Agência Nacional de Vigilância  
Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

\* E-mail: [renata.parca@anvisa.gov.br](mailto:renata.parca@anvisa.gov.br)

Recebido: 26 out 2017  
Aprovado: 31 jan 2018

**KEYWORDS:** Regulation; Cell Processing Center; Advanced Therapy Medicinal Products; Cell Therapy; Regulatory Framework



## INTRODUÇÃO

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>1</sup>, estabeleceu, dentre as competências da Agência, a atribuição de regulamentar, controlar e fiscalizar produtos e serviços que envolvam risco à saúde humana. Em seu art. 8º, a Lei considera bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária aqueles que envolvam a possibilidade de risco à saúde pública incluindo os obtidos por meio de engenharia genética ou por outro procedimento relacionado. É neste contexto que se enquadram as terapias celulares para fins de pesquisa clínica ou uso terapêutico em humanos. A primeira Resolução sanitária publicada no país para regulamentar os critérios técnico-sanitários mínimos para funcionamento dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, estabelecimentos responsáveis por disponibilizar células-tronco hematopoéticas para transplante, data do ano de 2003<sup>2</sup>. Ainda nos dias atuais, este procedimento terapêutico, nominado popularmente como transplante de medula óssea, é o único tipo de terapia celular reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).

Posteriormente, em 2005, com a publicação da Lei nº 11.105<sup>3</sup>, de 24 de março, o Brasil deu um importante passo no campo das terapias celulares. Foi aprovada, por meio desta Lei, a utilização de células-tronco embrionárias para fins de pesquisa e terapia, e o Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005<sup>4</sup>, que a regulamentou, atribuiu à Anvisa, em seu art. 65, a competência de criar normas para os procedimentos de coleta, de processamento, testagem laboratorial, armazenamento, transporte, controle de qualidade e uso de células-tronco embrionárias humanas. Esta atribuição, conferida à Anvisa, foi significativa para o início dos processos de discussão interna, no âmbito da Agência, relativos à necessidade de aprimoramento da regulamentação sobre as terapias celulares. Especialmente as terapias empregando células-tronco que, a partir de então, vinham sendo utilizadas em vários campos e diferentes abordagens em pesquisa básica, com perspectivas promissoras para o desenvolvimento de pesquisas clínicas e uso terapêutico, no Brasil e no mundo. Com destaque para as pesquisas nos campos da reparação do sistema nervoso central, do tratamento de doenças de naturezas genética, imunológica e metabólica, bem como restauração de tecidos e órgãos com lesões, além da promessa em torno das células pluripotentes induzidas<sup>5</sup>.

Em 2007, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*)<sup>6</sup> e a Agência norte-americana de alimentos e medicamentos (*Food and Drug Administration - FDA*)<sup>7</sup> publicaram suas principais regulamentações e guias para produção e controle dos denominados Produtos de Terapias Avançadas (PTA), que receberam essa denominação e foram enquadrados em uma nova classe terapêutica, não mais entendida como procedimento médico, mas sim como produto.

A regulamentação europeia<sup>6,8</sup> enquadra os PTA em três categorias assim definidas:

a) Medicamentos de terapia com células somáticas, aqueles constituídos por células ou tecidos que possuem 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 foram submetidos a manipulação extensa; e/ou desempenham no receptor função distinta da desempenhada no doador. Carticel® (cultura de condrócitos autólogos) configura um produto de terapia celular avançada atualmente aprovado pela EMA com indicação para reparo de defeitos sintomáticos de cartilagem, causados por traumas agudos ou repetitivos em pacientes que apresentaram resposta inadequada a artroscopia ou outros procedimentos.

b) Produtos de engenharia tecidual, constituídos por células organizadas em tecidos ou órgãos que apresentam propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir determinado tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, que tenham sido submetidos a manipulação extensa; e/ou desempenham no receptor função distinta da desempenhada no doador. Holoclar® é um produto de engenharia tecidual, também com registro vigente emitido pela EMA, que consiste em cultura de células epiteliais da córnea autólogas em matriz de fibrina, indicado para o reparo de danos da córnea.

c) Medicamentos de terapia gênica, *in vivo* ou *ex vivo*, definidos como aqueles que contêm substância ativa a qual inclui ou consiste em ácido nucleico recombinante, usado ou administrado no ser humano, tendo como objetivos a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de sequência genética. Seus efeitos terapêuticos estão relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm ou com o produto da expressão gênica dessa sequência. Exemplo de produto de terapia gênica é o Kymiriah®, células T autólogas geneticamente manipuladas, indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda refratária ou de recaída.

Cabe ora destacar a diferença entre os conceitos de manipulação mínima e manipulação extensa de células<sup>6,8</sup>. A manipulação mínima consiste em uma técnica de 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 consideradas técnicas de 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. O processamento de células-tronco para fins de transplante convencional é considerado ato de manipulação mínima de células. Já a manipulação extensa consiste no processamento de 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. Neste contexto, todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa.



Este cenário - estruturado em 2007, quando as principais agências reguladoras internacionais assumiram as terapias celulares na lógica de produtos - não foi completamente implantado no Brasil, pois o entendimento jurídico nacional, considerado à época, adotou de forma absoluta o alcance da regra estatuída no art. 199, §4º, da Constituição Federal Brasileira de 1988<sup>9</sup> sob a ótica da vedação de qualquer tipo de comercialização de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, inclusive de produtos oriundos destes. Desta forma, as terapias celulares, no país, foram categorizadas pelos órgãos reguladores sob a mesma racionalidade de enquadramento do sangue para fins transfusionais e das células e dos tecidos para transplante convencional, isto posto, produtos não passíveis de registro sanitário. A regulamentação sanitária para estes produtos configurou-se, portanto, no estabelecimento de requisitos mínimos para o funcionamento dos estabelecimentos responsáveis pela seleção de doadores, coleta de células, processamento, armazenamento, controles laboratoriais, liberação para uso terapêutico e transporte do material biológico.

Em 2011, a Anvisa publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 14 de março de 2011, que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC) para fins de pesquisa clínica e terapia<sup>10</sup>. Esta RDC foi fruto das discussões de um Grupo de Trabalho (GT) composto por especialistas na área de terapias celulares, formalmente nomeado pela Agência. O GT instituído contou com a participação de membros da Associação Brasileira de Terapia Celular (ABTCEL), membros da Anvisa e do Ministério da Saúde. A RDC nº 09/2011 estabeleceu, assim, os requisitos mínimos para a disponibilização de células pelos CTC, além de tornar mandatário o licenciamento sanitário destes estabelecimentos pelo órgão competente de Vigilância Sanitária. Além disso, em seu art. 7º, a RDC determinou que as células humanas só poderiam ser disponibilizadas para pesquisa clínica após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Sistema Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep). Caso viessem a ser disponibilizadas para fins terapêuticos, as terapias deveriam ser reconhecidas pelo CFM ou pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO), conforme aplicável. Desta forma, em 2011, a regulação sanitária determinou critérios de controle de qualidade e segurança das células, instituídas pela RDC nº 9/2011, embora a aprovação dos procedimentos para o uso terapêutico envolvendo as terapias celulares tenha sido mantida a cargo dos Conselhos Profissionais.

Ressalta-se que, conforme explicitado acima, tanto EMA quanto FDA, em 2007, já consideravam esta nova categoria terapêutica - os PTA - como produto, cujas pesquisas clínicas são passíveis de avaliação e de aprovação por parte das autoridades sanitárias, previamente ao seu início, assim como necessitam de aprovação e registro antes de serem disponibilizados para uso pela população.

Neste sentido, a participação da Anvisa em fóruns, reuniões e encontros internacionais voltados à discussão do tema "PTA", em especial, nos encontros do grupo de reguladores *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S)<sup>11</sup>, desafiou o padrão regulatório instituído pelo Brasil, visto que o modelo

inicialmente adotado se encontrava completamente afastado dos modelos adotados pelas principais agências sanitárias internacionais. Além disso, empresas estrangeiras passaram a questionar a Agência sobre a possibilidade de avaliação de ensaios clínicos e de registro sanitário de produtos desta natureza.

Considerando essas discussões e o anseio de que o Brasil viesse a adotar um modelo regulatório que fosse minimamente harmonizado com a regulação internacional para os produtos e serviços afetos à vigilância sanitária, a Anvisa realizou também em 2011 o Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares<sup>12</sup>, com forte participação de representantes dos órgãos reguladores, dentre os quais o Ministério da Saúde, o Ministério de Ciências e Tecnologia, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e os Conselhos Profissionais, de Associações, de Universidades e do setor regulado. Este Seminário teve como objetivo principal promover a discussão ampliada e democrática acerca dos diversos aspectos que envolvem a área de terapia celular, considerando as abordagens científicas, de natureza ética e legal, e aprofundando-se sobre o estado da arte das terapias celulares, bem como as perspectivas futuras nesse campo, o financiamento público das pesquisas no Brasil, além de tocar no tema da propriedade intelectual. Em relação a este último, foram realizadas exposições sobre o regime de patentes internacional e a flexibilidade do setor saúde, a legislação nacional sobre propriedade intelectual, o impacto da concessão de patentes para a saúde e o desenvolvimento de produtos constituídos por ou à base de células e tecidos humanos com o foco na obtenção de patentes. Por fim, o último painel do Seminário objetivou o debate sobre os aspectos bioéticos e jurídicos, tendo sido proferidas palestras sobre a bioética em face do desenvolvimento das terapias celulares, a interpretação do artigo 199 da Constituição Federal sob a ótica destes produtos e a garantia de acesso da população brasileira às terapias celulares. Neste painel, foram abordadas reflexões que vislumbraram a reinterpretção da Constituição com o passar do tempo, considerando a evolução técnico-científica e a premência de assegurar o cumprimento dos direitos constitucionais básicos à população brasileira. Estas discussões foram vitais para impulsionar os processos de reinterpretção da vedação à comercialização de produtos de origem humana pela Constituição Federal e de elaboração da nova proposta de marco regulatório sanitário.

Em 2012, a Anvisa instituiu sua 1ª Câmara Técnica em Terapias Celulares (CAT), nos moldes da CAT Europeia<sup>13</sup>, sendo renomeada em 2016. A CAT conta atualmente, em sua estrutura, com consultores de notório conhecimento técnico em terapias celular e gênica e possui as seguintes atribuições: auxiliar na elaboração de regulamentos que definam os critérios técnico-sanitários para avaliação de ensaios clínicos e registro, emitir recomendações sobre a anuência de ensaios clínicos, sobre a segurança e a eficácia dos PTA e sobre o enquadramento sanitário destes produtos para fins de subsidiar decisões da área técnica e da Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol).

Agregando-se à contextualização apresentada, em 2013, o GT sobre terapia celular e gênica, integrado por representantes das principais agências sanitárias internacionais, em inglês,



International Pharmaceutical Regulators Forum (IPRF), publicou um resumo<sup>14</sup> sobre as perspectivas regulatórias para as categorias de PTA, que concluiu:

- células que foram submetidas a manipulação substancial em laboratório ou que desempenham no receptor função distinta da desempenhada no doador representam um risco intrínseco elevado à saúde de quem as utilizar, logo, as pesquisas clínicas relacionadas, bem como sua utilização terapêutica, requerem avaliação e aprovação prévia pelas agências reguladoras;
- a origem das células - se autóloga (provenientes do próprio indivíduo) ou alogênica (obtidas de um doador) - representa menor impacto na avaliação de risco do que o grau de manipulação a que as células são submetidas;
- figura notável diferença entre o marco regulatório das células submetidas à manipulação mínima para uso em mesma função e o marco regulatório de células submetidas à manipulação mínima, mas que apresentam função distinta no receptor da desempenhada no doador; sendo que esta última situação denota avaliação de eficácia da terapia;
- algumas autoridades regulatórias exigem os produtos de origem autóloga de submissão às regras sanitárias aplicadas aos demais PTA, desde que processados à “beira do leito” em contexto hospitalar.

Enfim, em 2016, em virtude das discussões emanadas sobre o acesso da população brasileira aos PTA, e considerando o contexto regulatório nacional que se delineou em face da conformidade jurídica então fundamentada, a Procuradoria Federal junto à Anvisa, por meio de parecer jurídico<sup>15</sup>, concluiu pela possibilidade de registro e comercialização de PTA pautando-se no princípio da dignidade da pessoa humana e nos direitos fundamentais à vida e à saúde, condicionada à construção de um arcabouço normativo infraconstitucional rigoroso para garantir que as substâncias humanas a serem empregadas na fabricação dos PTA sejam captadas gratuitamente, por doação livre, espontânea e informada, de modo a afastar o risco de qualquer abuso. Essa releitura do teor constitucional abriu caminho para o desenvolvimento da proposta de marco regulatório a ser elaborado pela Agência. A Figura evidencia os primórdios do marco regulatório nacional afeto à área, culminando na decisão sobre a possibilidade de registro e comercialização dos PTAs.

## MÉTODO

Foi realizada busca ampla aos normativos publicados, em nível nacional e internacional, afetos às temáticas “terapia celular”, “produtos de terapias avançadas” e “células-tronco”, sem delimitação temporal.

Foram avaliados os documentos oficiais publicados pelas Agências Reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, e *European Medicines Agency* (EMA) da Comunidade Europeia, bem como pela Agência Japonesa de Produtos e Medicamentos (PMDA), disponíveis em seus sítios eletrônicos em

campos dedicados aos produtos de terapias avançadas. Contribuíram para o enriquecimento do presente artigo as contribuições de cunho pessoal dos autores, obtidas através da participação dos mesmos em fóruns específicos sobre a temática, de caráter regulatório e científico, no período entre os anos de 2005 e 2017.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os riscos sanitários envolvidos na produção e uso de um PTA, a Anvisa optou por se pautar, em sua melhor concepção, na regulamentação estabelecida pela Europa como eixo conceitual norteador da proposta de marco regulatório nacional. Entretanto, a Agência se deparou com a necessidade de adaptar o conceito de PTA admitido pela EMA, de forma a melhor se ajustar à sua estrutura interna. Com esta perspectiva, a Anvisa passou a adotar as seguintes definições: PTA são produtos constituídos por células de origem humana ou seus derivados não quimicamente definidos, sendo categorizados em três tipos: os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual

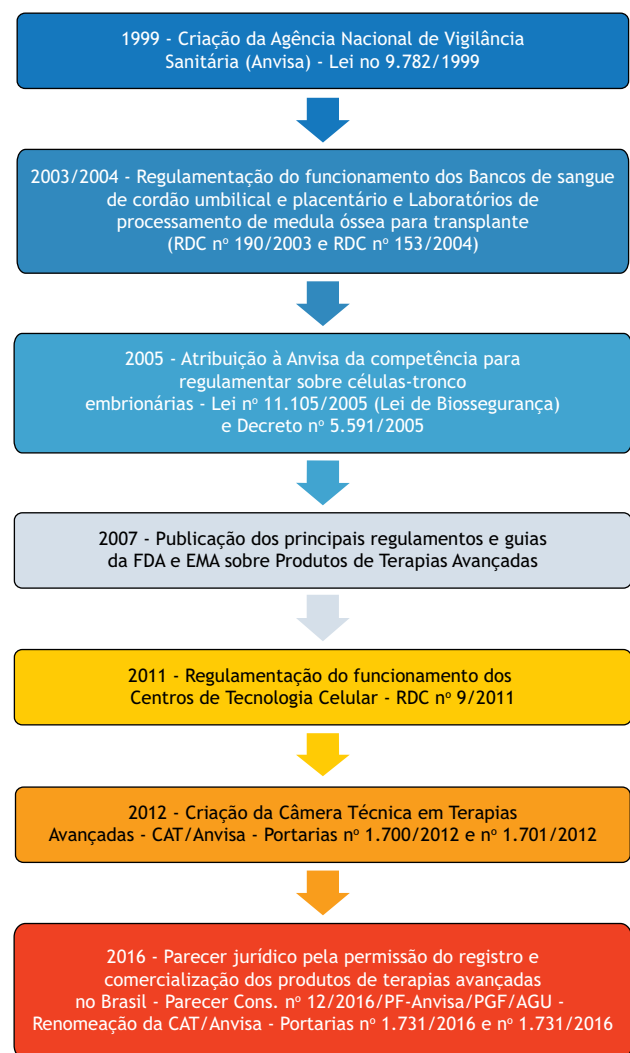


Figura. Linha do tempo: primórdios do marco regulatório sanitário relacionado aos Produtos de Terapias Avançadas, no Brasil.



e os produtos de terapia gênica. Esta última categoria abarca, de acordo com a definição sugerida pela Anvisa, somente os produtos de terapia gênica *ex vivo*. A categoria de produtos de terapia gênica *in vivo* - nos quais o produto final corresponde a sequência de ácidos nucleicos a ser infundida diretamente no paciente, com o objetivo de obter propriedade terapêutica, preventiva ou de diagnóstico, sem o intermédio de células carreadoras transfectadas *ex vivo* - foi então considerada tipo de produto biológico clássico, devendo seguir o arcabouço regulatório específico para tal classe de medicamento. De acordo com a definição adotada pela regulamentação nacional vigente, o produto que contém moléculas quimicamente definidas e possui atividade biológica conhecida enquadra-se hoje como medicamento biológico<sup>16</sup>.

Recapitulando, atualmente, os PTA em desenvolvimento no Brasil devem seguir o mesmo rito aplicado às terapias convencionais, sendo os ensaios clínicos analisados apenas pelo Sistema CEP/Conep responsável por, dentre as suas atribuições, avaliar e aprovar as pesquisas envolvendo seres humanos, de forma a atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes<sup>17</sup>; e o uso terapêutico dos produtos sendo reconhecido pelo CFM ou CFO.

Entretanto, o passar a reconhecer os PTA sob a égide de *produtos terapêuticos* implica que a Anvisa assumirá a responsabilidade pela avaliação de sua qualidade, segurança e eficácia, conforme determinam as Leis nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976<sup>18</sup>, e nº 9.782/1999<sup>1</sup>. A Anvisa, diante desta premissa, deverá passar a emitir o registro sanitário dos referidos produtos previamente à sua comercialização ou disponibilização à população.

Diante deste contexto, para a compreensão do marco regulatório nacional para PTA a ser elaborado, o Quadro resume a respectiva proposta, conforme consta da Agenda Regulatória da Anvisa - Quadriênio 2017-2020<sup>19</sup>.

#### Boas Práticas em Células humanas para fins terapêuticos e de pesquisa clínica

A RDC que disporá sobre as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica compõe a proposta de marco regulatório para PTA no Brasil, conjuntamente às

normativas que regulamentarão a pesquisa clínica, o registro e a Certificação de Boas Práticas de estabelecimentos produtores.

A minuta de RDC de Boas Práticas em Células encontra-se alinhada com o arcabouço regulatório internacional em *Good Manufacturing Practices* (GMP)<sup>20</sup> e contempla a base conceitual e as condições de manipulação necessárias para os PTA, de acordo com a sua categorização de risco, ao determinar que:

- todas as atividades desenvolvidas no centro de processamento celular sejam claramente definidas e sistematicamente revisadas;
- sejam fornecidos todos os recursos necessários à realização das atividades desenvolvidas, incluindo pessoal qualificado e capacitado; infraestrutura física; equipamentos, instrumentos, sistemas informatizados, fornecedores, serviços de apoio e, se for o caso, serviços terceirizados; materiais, reagentes e produtos para diagnóstico *in vitro*; e protocolos aprovados e vigentes;
- sejam realizadas as validações, qualificações e calibrações necessárias;
- seja mantida a rastreabilidade dos produtos e os registros demonstrem que todas as etapas do processo produtivo foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado;
- os registros que possibilitam a rastreabilidade dos PTA sejam arquivados de maneira segura, organizada e de fácil acesso;
- esteja implementado sistema capaz de recolher qualquer produto não conforme; e
- sejam tomadas e registradas medidas cabíveis com relação aos PTA não conformes e, quando couber, adotadas as providências para a prevenção de recorrências.

#### Ensaio clínico com produtos de terapias avançadas

O modelo regulatório norteador da presente proposta de RDC tomou por base a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015<sup>21</sup>, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos

Quadro. Proposta de marco regulatório sanitário para os Produtos de Terapias Avançadas, no Brasil.

Regulamentação - Anvisa (Dispõe sobre)	Objetivo
Boas Práticas em Células humanas para fins terapêuticos e de pesquisa clínica	Padronizar as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, por meio do estabelecimento de requisitos técnico-sanitários mínimos relacionados ao ciclo produtivo de células e produtos de terapias avançadas, visando à segurança e à qualidade destes produtos.
Ensaio clínico com produtos de terapias avançadas	Definir os procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas investigacionais no Brasil, incluindo o Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Produto a ser submetido à Anvisa para fins de anuência.
Registro de produtos de terapias avançadas	Estabelecer os requisitos mínimos para o registro de Produtos de Terapias Avançadas, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia.
Certificação de Boas Práticas para os estabelecimentos produtores	Definir os procedimentos administrativos para a concessão da Certificação de Boas Práticas em Células, a qual assegurará que o Centro de Processamento Celular cumpre os requisitos de Boas Práticas em Células, conforme regulamento específico.





com medicamentos no Brasil. Ambos os modelos se encontram alinhados com o documento das Américas de Boas Práticas Clínicas<sup>22</sup> - conjunto de normas e orientações éticas e científicas direcionadas para o desenho, condução, registros e divulgação de resultados de estudos clínicos, embora a proposta de regulamentação dos ensaios clínicos com PTA deverá ter em conta as especificidades destes produtos, visto que o produto final considerado é, em síntese, constituído por células viáveis, e não por moléculas quimicamente definidas.

Com relação aos ensaios clínicos, os principais objetivos da proposta regulatória são:

- a) garantir a segurança e os direitos dos participantes dos ensaios clínicos;
- b) assegurar que tais ensaios sejam adequadamente conduzidos por investigadores qualificados;
- c) solicitar a revisão e a aprovação do protocolo de ensaio clínico por comissões científicas;
- d) exigir modificações do protocolo e/ou interrupção dos ensaios, quando necessário; e
- e) permitir inspeções *in loco* para confirmar a qualidade e confiabilidade dos dados obtidos<sup>21</sup>.

Em conformidade à tal proposta, o patrocinador do ensaio ou o investigador-patrocinador, na condição de responsável pela coordenação e condução do protocolo de ensaio clínico, deverá organizar em formato de dossiê o plano de desenvolvimento do produto e compilar os dados sobre os aspectos de qualidade do PTA investigacional, de forma a agregar informações para mitigar possíveis riscos aos participantes dos ensaios clínicos. Assim, a proposta de regulamentação dos ensaios clínicos a serem desenvolvidos com PTA investigacional deverá pautar-se em aspectos relacionados à qualidade do produto, bem como em informações sobre segurança, de forma a complementar a avaliação de preceitos bioéticos, realizada pelo sistema CEP/Conep.

### Registro de Produtos de Terapias Avançadas

O regulamento que tratará do registro de PTA terá como objetivo principal o estabelecimento de critérios jurídico-administrativos e técnico-científicos concernentes à produção, introdução no mercado, comercialização e uso terapêutico dos PTA.

A proposta de registro de PTA, assim como a regulamentação dos ensaios clínicos destes produtos deverá ter em conta as suas especificidades. Deverão ser levadas em consideração, por exemplo, as questões sobre:

- a) a seleção do doador (triagens clínica, física, social e laboratorial);
- b) o tipo e a origem do produto, se autólogo ou alogênico;
- c) a raridade da doença a ser tratada, ou seja, escassez de número de pacientes disponíveis para a realização dos ensaios clínicos;

- d) as dificuldades em conduzir estudos controlados;
- e) a complexidade de monitorar parâmetros de qualidade relacionados ao produto final disponibilizado para uso; e
- f) a garantia da homogeneidade de lotes de células.

Frente às peculiaridades dos PTA, a proposta de registro tem considerado, em especial, o gerenciamento de risco bem como a implantação de mecanismos que permitam à Agência conceder um tipo de registro sanitário provisório a estes produtos, tal como o modelo adotado pela PMDA<sup>23</sup>. Estas são as principais inovações desta proposta regulatória, a qual busca simplificar o rito regulatório sem abrir mão de segurança e qualidade.

A assertiva que vem sendo avaliada pela Anvisa e CAT, no que tange ao registro de PTA, dessarte, se resume na seguinte linha de atuação:

- Emissão de registro para os PTA submetidos a técnicas de manipulação extensa - enquadramento do produto em classe de maior risco: será solicitado o envio à Anvisa de estudos completos para a concessão do registro, por meio de dossiê com informações sobre a qualidade (dados do material de partida e das matérias-primas utilizadas durante a produção do produto, validações e controles de qualidade, estabilidade, manutenção de rastreabilidade, entre outros), além dos relatórios dos estudos não clínicos e clínicos desenvolvidos com o produto, de forma a comprovar sua segurança e eficácia.
- Emissão de registro simplificado, exclusivo para PTA submetidos a técnicas de manipulação mínima e que desempenham no receptor função distinta da função de origem desempenhada no doador. Neste caso, assume-se que as técnicas de manipulação mínima não alteram de forma significativa as características biológicas das células: o dossiê a ser analisado pela Anvisa deverá conter apenas os relatórios dos estudos não clínicos e clínicos desenvolvidos com o produto, de forma a comprovar sua segurança e eficácia.
- Emissão de autorização ou registro provisório - categoria de análise tal como sancionada pela PMDA - na qual uma autorização provisória é concedida, desde que os ensaios clínicos realizados comprovem segurança e indícios de eficácia. Neste caso, os pacientes que fizerem uso terapêutico dos produtos certificados através deste tipo de autorização deverão ser certificados de tal informação, por meio da assinatura de Termo de Consentimento específico, e os centros clínicos possuirão a responsabilidade de desenvolver mecanismos rigorosos de monitoramento e acompanhamento pós-mercado<sup>21</sup>. No Japão, esta autorização provisória é válida por prazo determinado e, após vencimento de tal prazo, as empresas fabricantes devem submeter a documentação completa para a concessão do registro definitivo do PTA pela Agência reguladora. Esta proposta tem sido admitida, do ponto de vista regulatório, com boas perspectivas, dado que possibilitará o alcance das especificidades dos PTA, abordadas anteriormente no presente artigo.



### Certificação de Boas Práticas para os estabelecimentos produtores

De forma a totalizar a proposta de marco regulatório para PTA, a Anvisa vislumbra a emissão de um Certificado de Boas Práticas para estabelecimentos produtores, de forma a declarar que cumprem os requisitos de Boas Práticas. O processo administrativo para fins da emissão de tal Certificação ainda carece de discussão aprofundada, embora possivelmente assumirá as condições estabelecidas nos moldes da certificação que já é concedida para os estabelecimentos produtores de medicamentos e de produtos para a saúde registrados no Brasil<sup>24</sup>, e mediante inspeção *in loco* pela Anvisa.

### CONCLUSÕES

A ausência de um marco regulatório nacional para os PTA denota ao setor produtivo instabilidade, de forma a repercutir negativamente no interesse pelo desenvolvimento de pesquisas em campo nacional e dificultar o acompanhamento do desenvolvimento tecnológico mundial observado para a área. A proposta de instituição do marco regulatório nacional para os PTA se faz necessária para dirimir a lacuna regulatória atualmente existente e possibilitar a ação fundamentada e coordenada do agente regulador. Nesta conjuntura, a atuação da Câmara Técnica de Terapias Avançadas

(CAT/Anvisa) tem se mostrado fundamental na elaboração, em conjunto com a equipe da Anvisa, do respectivo marco regulatório nacional para os PTA, em consonância com o que vem sendo desenvolvido pelas principais agências reguladoras internacionais.

A proposta de marco regulatório apresentada neste artigo tem como objetivo assegurar o cumprimento da missão institucional da Anvisa - proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária. Neste sentido, a perspectiva da Agência é que, no próximo triênio, o marco regulatório nacional para PTA seja publicado, na forma de regulamentos que definirão as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico, os critérios para a realização de ensaios clínicos, bem como a anuência de registro e pós-registro destes produtos, além do regulamento para a Certificação de Boas Práticas dos centros de processamento celular. Este marco regulatório terá o objetivo de assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia destes novos produtos e, desta forma, garantir acesso seguro aos futuros usuários. A partir da convergência regulatória, pretende-se harmonizar diretrizes nacionais e internacionais e criar um ambiente regulatório estável e transparente, de forma a propiciar o desenvolvimento tecnológico em âmbito nacional e atrair investimentos para o setor.

### REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 190, de 18 de julho de 2003. Determina Normas Técnicas para o funcionamento dos bancos de sangue de cordão umbilical e placentário. Diário Oficial União. 21 jul 2003.
3. Brasil. Lei Nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança - PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Diário Oficial União. 28 mar 2005.
4. Brasil. Decreto Nº 5.591, de 22 de novembro de 2005. Regulamenta dispositivos da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, que regulamenta os incisos II, IV e V do §1º do art. 225 da Constituição e dá outras providências. Diário Oficial União. 23 nov 2005.
5. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Stem cell information: Regenerative medicine. Bethesda: National Department of Health and Human Services; 2006[acesso 20 out 2017]. Disponível em: [https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative\\_Medicine.htm](https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine.htm)
6. European Union. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) Nº 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) Nº 726/2004. Official J European Union. 10 dec 2007.
7. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products: guidance for industry. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2015[acesso 23 out 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>
8. European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. [acesso 23 out 2017]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
9. BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal;1988.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 9, de 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. Diário Oficial União. 18 mar 2011.



11. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S. Geneva; 2017[acesso 23 out 2017]. Disponível em: <https://www.picscheme.org/>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Relatório Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012.
13. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies - CAT. London: European Medicines Agency; 2017[acesso 23 out 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000266.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp)
14. International Pharmaceuticals Regulators Forum - IPRF. International Regulatory perspectives: degree of regulatory oversight for eight categories of cell therapy products. [S.l.]: International Pharmaceuticals Regulators Forum; 2013[acesso 23 out 2017]. Disponível em: [https://www.i-p-r-f.org/files/4714/5387/8143/IPRF\\_Cell\\_Therapy\\_WG\\_Meeting\\_Report\\_2013.pdf](https://www.i-p-r-f.org/files/4714/5387/8143/IPRF_Cell_Therapy_WG_Meeting_Report_2013.pdf)
15. Brasil. Advocacia-Geral da União. Procuradoria-Geral Federal. Procuradoria Federal junto à Anvisa. Parecer Cons. n° 12/2016/PF-ANVISA/PGF/AGU. Consulta preliminar ao prosseguimento da proposta. Viabilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas. Releitura do §4° do art. 199 da Constituição Brasileira. 31 mar. 2016.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC N° 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial União. 17 dez 2010.
17. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial União. 13 jun 2013.
18. Brasil. Lei N° 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 set 1976.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agenda Regulatória Quadriênio 2017-2020. Diário Oficial União. 6 dez 2017.
20. European Union. Good manufacturing practice for advanced therapy medicinal products: consultation document. Brussels; 2017[acesso 23 out 2017]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/advtherapies/2016\\_06\\_pc/2016\\_06\\_draft\\_guideline.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/advtherapies/2016_06_pc/2016_06_draft_guideline.pdf)
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC N° 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial União. 21 fev 2015.
22. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. Boas práticas clínicas: documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica; 2-4 mar 2005[acesso 23 out 2017]; República Dominicana. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/boas-praticas-clinicas-documento-das-americas>
23. Sato, D. Regulatory trends in regenerative medicines in Japan. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2015[acesso 23 out 2017]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000206920.pdf>
24. Brasil. Decreto N° 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos que trata a Lei n° 6360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial União. 15 ago 2013.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).