

NOTA TÉCNICA Nº 9/2018/SEI/GSTCO/DIARE/ANVISA

Processo nº 25351.924761/2018-37

Assunto: **Posicionamento da Anvisa sobre a categorização de equipamentos e materiais utilizados em processos que envolvem a produção de Produto de Terapia Avançada passível de registro no Brasil.**

1. Relatório

A Anvisa tem recebido inúmeros questionamentos de empresas que fabricam equipamentos, materiais e produtos para diagnóstico de uso *in vitro* que farão parte da produção de Produtos de Terapias Avançadas, passíveis de registro no Brasil.

2. Análise

Os Produtos de Terapias Avançadas, subdivididos em Produto de Terapia Celular Avançada, Produto de Engenharia Tecidual e Produto de Terapia Gênica constituído por ou à base de células, são definidos pela RDC nº214/2018, que dispõe sobre as Boas Práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, a saber :

- **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; 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;

- **Produto de Engenharia Tecidual:** produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstruir 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;

- **Produto de Terapia Gênica constituído por ou à base de células:** produto biológico obtido por meio de transferência de material genético *ex vivo* em células humanas, com objetivo terapêutico, preventivo ou de diagnóstico, para uso autólogo ou alogênico em humanos.

Tais produtos, considerados uma nova entidade terapêutica, serão objeto de avaliação pré-mercado pela Anvisa, responsável pela avaliação de ensaios clínicos, registro e emissão de Certificação de Boas Práticas. Tais propostas fazem parte da agenda regulatória da Anvisa e seguem um modelo de convergência internacional, baseado nas principais agências regulatórias internacionais, tais como a *Food and Drugs Administration-FDA*, dos Estados Unidos, *European Medicines Agency- EMA*, da Europa e o *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency- PMDA*, do Japão, entre outras.

A proposta de regulamentação para registro de Produtos de Terapias Avançadas, que está em fase de elaboração, irá contemplar a documentação mínima a ser encaminhada, por meio de Dossiê, com informações técnicas, bem como sobre os equipamentos, produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e materiais críticos que fazem parte do processo de produção do produto, além de informações específicas de qualidade, segurança e eficácia de forma a ser analisada pela Anvisa, como parte do Relatório Técnico e Relatório de Estudos Terapêuticos para Registro do Produto de Terapias Avançadas. Um exemplo são os equipamentos destinados a produção celular, conhecidos como biorreatores. Este tipo de equipamento não é passível de registro como produto para saúde, visto ser destinado exclusivamente à produção celular, que irá compor um produto de terapia avançada registrado na Anvisa ou um produto de terapia avançada investigacional em processo de desenvolvimento em ensaios clínicos.

Também a proposta de regulamentação para anuência de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas investigacionais que irá se realizar no Brasil, em fase final de aprovação após a Consulta Pública (CP 416/2017), irá disciplinar a documentação técnica necessária para submissão à Agência de forma a permitir a avaliação do ensaio clínico. Dentre os requisitos discutidos estão as questões de regras para a importação de bens e produtos a serem utilizados em ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas investigacionais, bem como as regras de fiscalização para desembaraço.

3. Conclusão

Assim, considerando a lógica já adotada para medicamentos, os equipamentos, materiais e produtos para diagnóstico de uso *in vitro* que farão parte da produção de Produtos de Terapias Avançadas **não serão categorizados como Produtos para Saúde**, de acordo com o disposto nas RDCs nº 185/2001, nº 36/2015 e nº 40/2015, visto que os mesmos terão somente finalidade de fazer parte no processo produtivo de Produto de Terapia Avançada registrados no Brasil.

A referida Nota Técnica aplica-se **somente** para os Produtos de Terapias Avançadas passíveis de registro, conforme definição estabelecida pela RDC nº 214/2018.

Para os demais produtos de origem humana, tais como Células Progenitoras Hematopoéticas para fins de transplante convencional, Células e Tecidos Germinativos para fins de técnicas de Reprodução Humana Assistida e outros produtos celulares convencionais, materiais, equipamentos e produtos para diagnóstico *in vitro* devem ser regularizados pela Anvisa como Produtos para Saúde, uma vez que são destinados ao uso em aplicação médica, odontológica ou laboratorial, para realizar sua principal função em seres humanos.

4. Referências

1. Making your voice heard at FDA;
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Dockets/Comments/default.htm>;
2. Cellular and gene therapy guidance documents;
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm>.
3. D. A. Kessler, J. P. Siegel, P. D. Noguchi, K. C. Zoon, K. L. Feiden, J. Woodcock, Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the food and drug administration. N. Engl. J. Med. 329, 1169–1173 (1993).
4. Donors of living cells, U.S. Code title 21, section 1271 subpart C;
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271>.
5. Current GMP, U.S. Code title 21, section 210;
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>; GMP for early-phase cell products, U. S. Code title 21, section 211;
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=21>
6. Guidance for industry: Current Good Manufacturing Practice for phase 1 investigational drugs;
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070273>.
7. Licensed cell therapy testing of product safety, identity, purity, and potency, U.S. Code title 21, section 610 subpart B; subpartNode=21:7.0.1.1.5.2;
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=610&showFR=1&>
8. Resolution EC n. 1394/2007, on advanced therapy medicinal product. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>.
9. Directive EC n.81/2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (Capítulo incluído para Produtos de Terapias Avançadas). Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=EN>
10. U.S. farmacopeia- USP 29 Cell and gene therapy products.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RDC Nº 214, de 07 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, nos termos desta Resolução.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RDC Nº 185, de 22 de outubro de 2001. Dispõe sobre o registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RDC Nº 36, de 26 de agosto de

2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências.

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. RDC Nº 40, de 26 de agosto de 2015. Define os requisitos do cadastro de produtos médicos.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Batista da Silva Junior, Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos**, em 13/08/2018, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0300430** e o código CRC **6B42F0C7**.

Referência: Processo nº 25351.924761/2018-37

SEI nº 0300430