

**VOTO Nº 55/2023/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.909955/2020-27

Analisa a abertura de processo regulatório para estabelecer requisitos complementares para as Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada e atualizar o escopo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 508, de 27 de maio de 2021, que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências

Área responsável: GSTCO/GGBIO/DIRE 2

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto nº 13.7 - Desenvolvimento dos marcos regulatórios aplicáveis aos produtos de terapias avançadas

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Trata-se de abertura de processo regulatório para estabelecer requisitos complementares para as Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada e atualizar o escopo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 508, de 27 de maio de 2021, que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Esta proposta de abertura, contempla duas (2) minutas de instrumento regulatório, a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências e a proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas.

Neste processo a Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GSTCO) apresentou por meio dos pareceres, PARECER Nº 12/2022/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA e PARECER Nº 15/2022/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA sua fundamentação para solicitação de abertura de processo regulatório.

A GSTCO seguindo o rito necessário do processo regulatório relatou que o uso de células, tecidos e genes para o tratamento de doenças humanas ou condições físicas tem despertado grande interesse devido ao seu potencial para resolver situações sem alternativas de tratamento disponíveis. As terapias e produtos baseados em células, tecidos e genes abrangem uma ampla gama de produtos de complexidades diferentes, variando desde produtos compostos por células e tecidos autólogos, minimamente manipulados, até produtos altamente complexos, que envolvem vetores genéticos e células geneticamente modificadas.

Desta forma, os Produtos de Terapia Avançadas (PTA), medicamentos especiais e inovadores, estão sendo regulamentados no Brasil e no mundo, por meio de modelos e requisitos diferenciados, seguindo as diretrizes gerais de medicamentos. Estes produtos são terapêuticos e, devido à inovação tecnológica de manipulação celular e genética, são passíveis de registro sanitário na Anvisa e certificação de Boas Práticas de Fabricação.

Importante ressaltar que no âmbito do PIC/S (Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica / Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme), principal iniciativa de harmonização de guias e diretrizes nas áreas de Boas Práticas de Fabricação de produtos farmacêuticos, da qual a Anvisa é membro, em 2019, foi proposto um projeto de revisão do Anexo 2 do Guia PIC/S GMP - Fabricação de substâncias e produtos medicinais biológicos para uso humano, pelo Grupo de Trabalho PIC/S em conjunto com a OMS (Organização Mundial de Saúde), determinando que as diretrizes complementares às boas práticas fossem tratadas separadamente para Produtos de Terapias Avançadas e Produtos Biológicos, dadas as suas particularidades técnicas e elementos distintos na garantia da qualidade, segurança e eficácia desses produtos. A revisão foi conduzida pelo PIC/S, sob consulta pública, de 20 de setembro de 2019 a 20 de dezembro de 2019, e que incluiu:

1. uma minuta do Anexo 2A (PS/INF 25/2019 (Rev. 1)): Fabricação de Medicamentos de Terapia Avançada para Uso Humano; e
2. um projeto de Anexo 2B (PS/INF 26/2019 (Rev. 1)): Fabricação de Produtos Biológicos para Uso Humano.

Participaram deste processo de consulta a ECA Foundation (Fundação ECA - Academia Européia / European Compliance Academy), IFPMA (Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas/ International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations), ISCT (Sociedade Internacional de Terapia gênica / International Society for Cell & Gene Therapy), ISPE (Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica / International Society for Pharmaceutical Engineering), PDA (Associação de Drogas Parenterais/ Parenteral Drug Association) e SQA (Sociedade de Garantia da Qualidade / Society of Quality Assurance), que trabalharam como pontos focais de coleta das contribuições de todos os envolvidos (de sociedade científica internacional, produtores, desenvolvedores). A consulta também permitiu ao PIC/S recolher feedback das partes interessadas para desenvolver o conhecimento nesta área.

A proposta de minuta do Anexo 2A levou em consideração o desenvolvimento internacional na regulamentação de Produtos de Terapia Avançada (sigla ATMP, em inglês), com especial atenção para a diretriz da Comissão Europeia sobre Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Terapia Avançada.

O Guia PIC/S GMP para Boas Práticas de Fabricação (GMP) para Medicamentos foi revisado para incluir dois novos Anexos, o Anexo 2A – Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas para uso em humanos / Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use, e o Anexo 2B – Boas Práticas de Fabricação para Produtos Biológicos para uso em humanos / Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use e entrou em vigor em 1º de maio de 2021. A partir desse momento, todas as Autoridades Participantes do PIC/S foram convidadas a internalizar os Capítulos revisados do Guia PIC/S GMP em seus próprios documentos nacionais.

O alinhamento das normativas sanitárias é extremamente relevante para que sejam mantidos os benefícios da Anvisa como membro do PIC/S, destacando-se a competitividade de medicamentos nacionais em outros mercados e facilidades no processo

de exportação e importação, a otimização de inspeções sanitárias para verificação das BPF, dada pelo reconhecimento de inspeções realizadas por outras autoridades PIC/S e a eficiência no uso de recursos humanos e financeiros da Agência.

A Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GSTCO), iniciou em maio de 2021 os estudos comparativos entre a normativa brasileira, resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 508, de 2021 e a nova proposta PIC/s, considerando as necessidades de mudanças e estratégias para a incorporação dos princípios PIC/s ao ordenamento jurídico brasileiro.

Nesse processo de discussão preparatória para proposição de novo texto normativo, foram realizadas várias reuniões internas com a equipe da GSTCO e com Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção (GGFIS).

## 2. **Análise**

Para esta análise reforço inicialmente a essencialidade de se manter a convergência regulatória internacional no que se refere as diretrizes para Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Neste sentido, desde 2018 a Anvisa estabeleceu normativa regulatória para os produtos de terapia avançada no Brasil, definindo os requisitos para os ensaios clínicos, o registro sanitário e os elementos gerais para as Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada.

Assim, conforme exposto anteriormente, considerando a publicação de documento Annex 2A – Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas para uso em humanos/ Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use, cabe à Anvisa, como membro do PIC/S, harmonizar os requisitos regulatórios estabelecidos no documento, se tornando necessário a adequação da RDC nº 508, de 2021, separando o escopo de produtos de terapia celular convencional e produtos de terapias avançadas.

Oportuno se torna dizer que o Anexo 2A do Guia PIC/S GMP é um documento técnico com requisitos específicos para os produtos de terapia avançada, que converge com o modelo brasileiro de estabelecimentos de regras regulatórias específicas para estes produtos, tomando como base as normas de medicamentos, mas garantindo as particularidades destes tipos de medicamentos especiais, os denominados produtos de terapias avançadas.

A GSTCO, área técnica responsável, salientou em seu PARECER Nº 15/2022/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 2031495) que, seguindo o modelo regulatório internacional, esses requisitos serão complementares às diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, sendo necessária a elaboração de uma nova Instrução Normativa, vinculada à RDC nº 658, de 2022 e alinhada ao processo regulatório de Boas Práticas em Sangue, Células e Tecidos. Portanto, esse projeto regulatório visa manter a convergência a padrões internacionais no que se refere a diretrizes complementares às Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada, considerados tipos especiais de medicamentos, e a organização do marco regulatório brasileiro.

Dessa forma, a Instrução Normativa de Boas Práticas de Fabricação de Produto de Terapia Avançada estará harmonizada internacionalmente, com requisitos adaptados ao processo produtivo destes produtos inovadores. Neste ponto, ressalto a importância deste ato normativo visto que a Anvisa já está em processo de certificações de locais de fabricação de produtos de terapias avançadas estrangeiros e a definição de um arcabouço nacional adequado e harmonizado com os principais países é fundamental para o pleno exercício da

função regulatória com qualidade e transparência.

Cumpra observar ainda que, para a proposta de adequação da resolução, não houve alteração de mérito na RDC nº508, de 2021. A adequação se resumiu a uma reestruturação de determinados artigos para a retirada de escopo de aplicação nas boas práticas de fabricação aos produtos de terapias avançadas.

A conformação destes dois instrumentos regulatórios é fruto da maturidade da Anvisa e da capacidade do setor brasileiro em atender padrões internacionais de desenvolvimento de produtos de terapias avançadas. Com a nova RDC de Boas Práticas de Células, com foco único no processamento de produtos à base de células para terapia convencional, promove-se maior clareza ao processo regulatório nas diferenciações e especificidades envolvidas entre os produtos convencionais (oriundos de manipulação mínima e destinados aos transplantes) e aqueles de terapias avançadas (oriundos de manipulação extensa e de uso clínico inovador, classificados como medicamentos especiais).

Ademais a composição de uma IN específica para produtos de terapias avançadas, ligadas às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, bem como mantendo a ligação com as Boas Práticas de Células, no que diz respeito ao uso de materiais de partida oriundos destes estabelecimentos, converge com o modelo regulatório internacional e adiciona aos marcos regulatórios brasileiros elementos de adaptabilidade aos processos produtivos com transparência e qualidade.

Assim, com essas iniciativas, se anulam os possíveis conflitos regulatórios considerando as novas diretrizes estabelecidas pelo PIC/s, superando-se também possíveis impactos nos processos de aprovação desses produtos e de certificação de BPF. Reforço que o alinhamento das normativas sanitárias é extremamente relevante, destacando-se a competitividade de medicamentos nacionais em outros mercados alinhado a facilidades no processo de exportação e importação.

Aqui se abre um parêntese para registrar que preliminarmente foram realizadas reuniões entre a área técnica e as principais entidades representativas do setor a saber: Sindusfarma (Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos, Interfarma (*Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa*)), ABRACO (Associação Brasileira das Organizações Representativas de Pesquisa Clínica), SBPPC (Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica), ABHH (Sociedade Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular), ABTCelGen (Associação Brasileira de Terapia Celular e Gênica) e representantes da Câmara Técnica de Produtos de Terapias Avançadas (CAT) da Anvisa para análise do documento PIC/s e contribuições ao texto de forma a dar a melhor compreensão.

Nesse passo cumpre ainda examinarmos quanto ao rito do processo regulatório. A área responsável instruiu este processo com o Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação (SEI 2031076), e nos termos dos **artigos 18 e 39** da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, foi solicitada a dispensa da Análise de Impacto Regulatório (AIR) e da Consulta Pública (CP):

**Art. 18.A** AIR poderá ser excepcionalmente dispensada, desde que haja decisão fundamentada da Diretoria Colegiada, nas hipóteses de ato normativo:

... **V - que vise a manter a convergência a padrões internacionais; (grifo nosso)**

...VII - que revise normas desatualizadas para adequá-las ao desenvolvimento tecnológico consolidado internacionalmente, nos termos do disposto no Decreto nº 10.229, de 5 de fevereiro de 2020, e suas atualizações.

**Art. 39.A** Consulta Pública poderá ser dispensada, mediante deliberação da Diretoria

Colegiada, nas hipóteses de:

**... II -circunstâncias em que a realização da Consulta Pública se mostre improdutivo, considerando a finalidade da participação social no processo decisório da Agência, bem como os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas. (grifo nosso)**

Ainda no cumprimento do processo regulatório as minutas foram submetidas a análise jurídica pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, que se posicionou por meio do PARECER n. 00065/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2350396), cuja conclusão destaco abaixo:

“...adstrita ao exame dos aspectos jurídicos do expediente encaminhado, com relação à proposta supra examinada, **esta Procuradoria Federal junto à Anvisa entende que as minutas de RDC e IN não padecem de irregularidade jurídica substancial capaz de eivá-las de ilegalidade.** Neste sentido, opina-se favoravelmente ao prosseguimento da marcha procedimental destes autos, com a observância das recomendações feitas no corpo deste Parecer com relação as mesmas.”

Dessa forma, a área técnica atualizou as minutas em conformidade com o referido parecer jurídico. Neste sentido, conforme declarado no DESPACHO Nº 77/2023/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 2358709) foram acatadas todas as sugestões decorrentes da avaliação jurídica na minuta da Instrução Normativa, assim como, de uma forma geral, foram acatadas as sugestões da Procuradoria na minuta da RDC, com poucas exceções por se tratar de conceitos já estabelecidos e entendimentos já harmonizados no País e especialmente com o setor.

Reforço por fim, considerando que o documento é construído no âmbito do PIC/S, é necessária adequação ao texto, porém nos limites do documento consensuado pelo Fórum, sendo recomendável a definição de períodos de transitoriedade, considerando o contexto de cada país, para que sejam mantidos equivalentes os princípios e os requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada e os sistemas de inspeção de BPF em todos os membros do PIC/S. Desta forma, foi consensuado, o prazo de sessenta (60) dias.

### 3. Voto

Diante do Exposto Voto pela Aprovação da abertura de processo regulatório e das minutas de instrumento regulatório:

- A proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências; e

- A proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas.

Ambas com o prazo de entrada em vigor em sessenta (60) dias.

Sendo este o Voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/05/2023, às 19:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2180754** e o código CRC **D9D8F12F**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.909955/2020-27

SEI nº 2180754