

VOTO Nº 397/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ITEM 2.4 - ROP 20/2023

Processo nº 25351.909955/2020-27

Analisa a Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada- RDC que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas e pela proposta de Instrução Normativa - IN que Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências.

Área responsável: GGBIO/DIRE2

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

Relator: **Antonio Barra Torres**

1. Relatório

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 disponíveis.

Essas 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.

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 e são produtos terapêuticos, passíveis de registro sanitário na Anvisa e certificação de Boas Práticas de Fabricação devido a inovação tecnológica de manipulação celular e genética os quais são submetidos os materiais de partida destes produtos.

A Anvisa, a partir de 2018, vem estabelecendo normas específicas, inclusive, requisitos gerais para o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação dessa categoria. Como se trata de inovação regulatória, os países e associações de reguladores também vem desenvolvendo os mecanismos de harmonização internacional de requisitos de forma a garantir a qualidade e a segurança no desenvolvimento e aprovação deste produtos ao uso populacional.

A partir de janeiro de 2021, a Anvisa se tornou membro do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (*PIC/S, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*) que tem como objetivos principais a harmonização internacional, por meio do estabelecimento de guias de referência, na área de Boas Práticas de Fabricação e de Distribuição de produtos farmacêuticos (BPF e BPDm respectivamente).

Ressalta-se que para o processo de adesão ao PIC/S foi fundamental a atualização dos marcos regulatórios afetos às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, sendo em 2019, iniciado com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e suas Instruções Normativas (IN) vinculadas, que estabelecem diretrizes complementares a essas Boas Práticas.

No âmbito do PIC/S 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, determinando que as diretrizes complementares às boas práticas fossem tratadas separadamente para Produtos de Terapia Avançada e Produtos Biológicos, dadas as suas particularidades técnicas e elementos distintos na garantia da qualidade, segurança e eficácia desses produtos.

Assim, em 23 de abril de 2021, o Guia PIC/S GMP para Boas Práticas de Fabricação (GMP) para Medicamentos foi revisado para incluir dois novos Anexos, o Annex 2A -

Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use, e o *Annex 2B - Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use*. O Guia GMP revisado (PE 009-15), com os novos Anexos 2A e 2B, entrou em vigor em 1º de maio de 2021. Desde então, todas as Autoridades Participantes do PIC/S foram convidadas a internalizar os Capítulos revisados do Guia PIC/S GMP em seus próprios documentos nacionais.

Considerando o exposto, cabe à Anvisa, como membro do PIC/S, harmonizar os requisitos regulatórios estabelecidos no documento *Annex 2A - Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use*.

2. **Análise**

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 a Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada.

No Brasil optou-se por utilizar o termo produto (produto de terapia avançada, produto de terapia gênica, produto de terapia celular e produto de engenharia de tecidos) de forma a harmonizar com o termo já utilizado para produtos biológicos, definido na RDC 55/2010. Esta decisão além de manter coerência com a definição adotada para os medicamentos ou produtos biológicos, reflete uma sinalização da especificidade e da natureza desses medicamentos especiais, principalmente relacionados aos produtos a base de células e tecidos. Observa-se que nas normativas internacionais utiliza-se unicamente o termo "produto" quando se referem aos produtos de engenharia de tecidos.

No Estados Unidos, a *Food and Drug Administration (FDA)*, a agência adota o termo *gene therapy products, somatic cell therapy products e tissue products*, sendo regulados como medicamentos biológicos, pelo *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*. Mesmo sendo classificados como medicamentos, adotou-se a descrição de produto (produtos de terapia gênica, produtos de terapia celular somática e produtos de tecidos).

Na mesma idéia, o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for*

Human Use (ICH), tem aplicado o termo "*Cell and Gene Therapies (CGT) products*" [ICH Remit Paper](#), aplicando também a palavra produto.

Na Europa, a *European Medicines Agency (EMA)*, utiliza o termo "*medicamento de terapia avançada*", "*medicamento de terapia genética*", "*medicamentos de terapia com células somáticas*" e "*produtos da engenharia de tecidos*". Observa-se que para tecidos utilizou-se o termo produto.

Em recente documento da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicado em março de 2023, nota-se a utilização das terminologias "*medicamentos de terapia avançada (Advanced therapy medicinal product)*" e produto de terapia celular (*Cell therapy product*), produto de terapia gênica (*Gene therapy product*), produto de engenharia de tecidos (*Tissue engineered product*)². Observa-se que o documento da OMS aplica as duas abordagens conceituais com significados semelhantes.

Dessa forma, destaco que o uso da nomenclatura de "*produtos de terapias avançadas*" tem sido empregado no Brasil e amplamente utilizado pela comunidade científica e sociedade em geral. Em que pese a correlação direta e a possibilidade de uso do termo medicamentos de terapias avançadas, sem prejuízo ao significado técnico e regulatório aplicado, considera-se, neste momento, importante a manutenção da terminologia produtos de terapias avançadas.

A RDC 508/2021, que revoga a RDC RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018 (processo de consolidação de normas), que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, traz elementos principais aplicados também às Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Terapia Avançada, com complementação às normas aplicadas a medicamentos biológicos. No entanto, com a publicação, em 2021 das Diretrizes PIC/s, torna-se necessário a reformulação/atualização da RDC 508/2021, separando o escopo de produtos de terapia celular convencional e produto de terapia avançada.

O Anexo 2A PIC/s é um documento técnico com requisitos específicos para os produtos de terapia avançada que concorda com o modelo brasileiro de estabelecimentos de regras regulatórias específicas para estes produtos, tomando como base as norma de medicamentos, mas garantindo as particularidades deste tipos de medicamentos especiais, os denominados

produtos de terapia avançada.

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 partir do momento que a Anvisa se tornou membro do PIC/S foram iniciados os estudos comparativos entre as normativas brasileiras - RDC 508/2021 e as novas propostas PIC/s, considerando as necessidades de mudanças e estratégias para a incorporação dos princípios PIC/s ao ordenamento jurídico brasileiro.

A partir do esforço interno, foram elaboradas os normativos a seguir:

1) Minuta de RDC que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências (SEI 2621073).

2) Minuta de IN que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas (SEI2516426).

Para a referida minuta de RDC não houve alteração de mérito na RDC 508/2021 e sim uma reestruturação de determinados artigos para a retirada de escopo de aplicação nas boas práticas de fabricação aos produtos de terapias avançadas, definida na Instrução Normativa específica e harmonizada com as diretrizes do anexo 2A do Guia PIC/s.

Já o documento proposto em formato de Instrução Normativa (IN) segue o modelo adotado pela Anvisa na internalização de guias do PIC/s para temas específicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF). A IN proposta objetiva complementar, devido a natureza específica dos produtos de terapias avançadas, as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos e as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e Pesquisa Clínica. Destaco que, mediante consulta dirigida, membros do Comitê Técnico de Terapia Avançada (CAT) Anvisa e

setor regulado colaboraram na edição do texto.

Ressalta-se 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. O Brasil apresenta ensaios clínicos de desenvolvimento e produção nacional necessitando de normativa clara para o avanço da aplicabilidade das Boas Práticas de Fabricação. A definição de um arcabouço nacional adequado e harmonizado com os principais países do mundo é fundamental para o pleno exercício da função regulatória com qualidade e transparência.

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 no processamento de produtos a 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 as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, 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 maior transparência e qualidade.

No âmbito do processo regulatório foi recebida a contribuição mediante o Ofício Interfarma nº 049/2023 de 14 de novembro de 2023, sob assunto "*considerações sobre a nomenclatura e forma de disposição de informações sobre Produtos de Terapia Avançada*", devidamente respondido pela
NOTA TÉCNICA Nº
38/2023/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA, sei 2704458.

Por fim, destaco que a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou favorável a marcha processual nos termos do PARECER n. 00065/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU.

3. **Voto**

Voto pela aprovação da Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada- RDC que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas e pela proposta de Instrução Normativa - IN que Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica e dá outras providências.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 11/12/2023, às 18:01, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2648190** e o código CRC **B4D4F7BE**.

Referência: Processo nº
25351.909955/2020-27

SEI nº 2648190