

Perguntas e Respostas
Webinar: Regulação de Produtos de Terapias Avançadas
Gerência de Sangue, Tecido, Células e Órgãos – GSTCO/DIARE

01. Com relação às Pesquisas clínicas envolvendo terapia gênica é necessária a aprovação da CTNBio também, além da aprovação do protocolo de ensaio clínico pela Anvisa?

Resposta: A CTNBio possui uma série de Resoluções Normativas, em vigência, que devem ser seguidas, em paralelo ao cumprimento das Resoluções da Anvisa (que atualmente, requere o licenciamento sanitário do centro de processamento celular pelo órgão local de Vigilância Sanitária (de acordo com a RDC nº214, de 7 de fevereiro de 2018). É necessário Certificação de Qualidade em Biossegurança (CQB) conferida pela CTNBio para a utilização de técnicas de engenharia genética ou realização de pesquisas com OGM e seus derivados, conforme estabelecem as normativas aplicáveis (<http://ctnbio.mcti.gov.br/resolucoes-normativas>), dentre elas: Resolução Normativa (RN - CTNBio) nº 1, de 20 de junho de 2006, RN CTNBio nº2, de 2006. Verificar a aplicabilidade da Resolução Normativa nº5, de 12 de março de 2008, a qual refere a liberação comercial de OGM. (<http://ctnbio.mcti.gov.br/inicio>)

Recomenda-se buscar informação junto à CTNBio sobre quais as normativas aplicáveis aos produtos celulares do centro de processamento celular e a necessidade de atualização do CQB à medida da realização de novas pesquisas e/ou alterações em pesquisas já em andamento.

Além disso, em paralelo também devem ser cumpridas as disposições das normativas do Sistema CEP/CONEP.

02. Consultamos a CTNBio que nos informou que qualquer terapia com células modificadas geneticamente precisa da autorização da CTNBio. Neste caso, temos que submeter o projeto para ANVISA, para o Sistema CEP/Conep e para a CTNBio, simultaneamente para as 3 comissões?

Resposta: Esclarecemos que, no que tange à Anvisa, o marco regulatório nacional para estes produtos está em fase de elaboração pela Anvisa, desta forma, ainda

se encontra em discussão . Tão logo a Resolução que dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil for publicada, a Anvisa realizará ampla divulgação aos interessados.

03. No que se refere ao formato de submissão para ensaios clínicos com produtos celulares, a ideia é ter um formato como o do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)? E os ensaios seriam vinculados a este DDCM deste produto celular/genético?

Resposta: A regulamentação referente aos ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas no Brasil está em fase final de elaboração (referência: Consulta Pública (CP) nº416/2017, acessível no Portal da Anvisa em: <http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/361430>). No caso em questão, a proposta é que a submissão de ensaios clínicos à Anvisa se dê por meio de um documento denominado de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada – DDCTA (dossiê completo, nos moldes do DDCM), de Dossiê Simplificado para Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada – DSCTA ou de Notificação, considerando as especificidades dos produtos de terapias avançadas, os graus de risco e finalidades.

03.1. Esclarecer se esses estudos também estariam vinculados a RDC nº9, de 20 de fevereiro de 2015, aplicável aos ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Resposta: Não, os ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas serão regulados por legislação específica, a ser publicada pela Anvisa.

04. Gostaria de saber se o concentrado de plaquetas seria classificado como produto de terapia avançada.

Resposta: O enquadramento do produto Plasma Rico em Plaquetas (PRP) está sendo discutido pela Anvisa. Em breve será publicado um entendimento sobre o tema.

05. O Responsável Técnico (RT) pelo Centro de Processamento Celular, pode ser o mesmo RT de um estudo clínico? Ou de um local onde será realizado o estudo clínico (centro de ensaio clínico)?

Resposta: Sim, no caso, um RT de determinado centro de processamento celular poderá ser o Pesquisador Principal ou o Pesquisador-Patrocinador do ensaio clínico, bem como poderá o RT do centro de ensaio clínico, respeitando, no que couber, o quantitativo de responsabilidades técnicas definidas pelo respectivo Conselho Profissional ao qual estiver vinculado.

06. Hoje, para a realização de um ensaio clínico, para fins de registro, eu devo enviar o projeto para análise pelo Sistema CEP/CONEP e, posteriormente, poderei convalidar os resultados quando da publicação, pela Anvisa, da nova norma de ensaio clínicos com produtos de terapias avançadas?

Resposta: A situação será avaliada caso a caso, levando em consideração os registros que comprovem o cumprimento das recomendações de Boas Práticas Clínicas e os registros de todo o processo de ensaio clínico, conforme exigência de documentação da normativa de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas a ser publicada.

07. Como fica a regulamentação para produtos de terapias avançadas no que se refere à fonte das células? Por exemplo, se for aprovado um tratamento com células-tronco mesenquimais da medula óssea, poderão ser utilizadas células-tronco mesenquimais de outras fontes, como a polpa dental? Ou as diferenças entre essas células são consideradas suficientes para justificar novo processo de testes? Nesse caso, os testes necessitam de todos os procedimentos realizados para o produto original, ou haverá diferenças?

Resposta: Para regularização dos produtos junto à Anvisa, os protocolos de ensaios clínicos devem ser claros e específicos ao referenciar qual o tipo de célula, sua origem e caracterização, além da hipótese terapêutica em estudo, de forma a conformar o protocolo robusto e eficaz do ponto de vista de avaliação de segurança, qualidade e eficácia.

07.1. Apenas para deixar claro, então, devem ser realizados novos ensaios e todos os dossiês exigidos no tratamento original serão necessários?

Resposta: A princípio sim, já que os materiais de partida são diferentes. Para confirmar essa afirmação é necessária uma avaliação caso a caso, pela Anvisa.

08. Já existem guias de outras agencias para as terapias avançadas (pesquisa e registro)?

Resposta: Sim, a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, e a European Medicines Agency (EMA) possuem vários guias publicados, os quais encontram-se disponíveis nos portais das respectivas Agências.

09. O dispositivo médico o qual será combinado às células no sentido de constituir um produto de terapia avançada deve passar por quais passos regulatórios, no que diz respeito aos ensaios clínicos? Ele será enquadrado primeiramente como um dispositivo médico, tendo que submeter o DCID à ANVISA?

Resposta: O produto celular combinado com um dispositivo médico será enquadrado como um produto de terapia avançada, neste caso, os ensaios clínicos com tais produtos deverão ser submetidos à Anvisa para aprovação previamente ao início dos ensaios clínicos. A submissão à Anvisa deverá ocorrer na forma de DDCTA, DSCTA, ou Notificação, conforme exigência da Resolução que dispõe sobre os ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, a ser publicada.

10. Qual a razão para incluir o PCR para HIV2 e HTLV I e II como controle de qualidade do produto de terapia avançada final? Em caso de realização das sorologias do doador para CMV e EBV poderíamos excluir este PCR do produto final?

Resposta: A exigência contida na alínea f do inciso IV do art. 48 da RDC nº214/2018 – a qual refere a detecção de ácido nucleico dos vírus HIV2 e HTLV-I e II em células (que não CPH para fins de transplante convencional) e Produtos de Terapias Avançadas, em amostra do Produto Final – se faz para fins de controle de qualidade do produto e foi baseada na referência (Item IV Product Testing, A. Microbiologic Testing):

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Center for Biologics Evaluation and Research – CBER. *Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*. Apr. 2008.

Cumpre destacar a importância do § 3º do mesmo art. 48 da RDC nº214/2018, ao referir que caso determinados testes de liberação do produto – inclusive o da alínea “f” do inciso IV supramencionado – não possam ser realizados no Produto Final, mas apenas em produto intermediário e/ou como controles em processo, ou não sejam considerados aplicáveis ao produto em questão e, logo, desobrigados de realização, tal fato deve ser devidamente justificado durante a submissão do processo de regularização junto à Anvisa.

11. Poderia citar exemplos de manipulação Mínima e Extensa?

Resposta: Manipulação mínima: processamento (desplasmatização/deserieritrocitação) de Células Progenitoras Hematopoéticas para fins de transplante convencional de medula óssea (TMO); Manipulação extensa: toda célula cultivada e/ou expandida e/ou diferenciada *in vitro*.

11.1 Então os produtos de manipulação mínima também são necessariamente produtos de terapia convencional? Favor esclarecer se o produto submetido a manipulação mínima terá um processo de registro junto à Anvisa ou se não haverá a necessidade de registo.

Resposta: Depende, se o produto sofreu manipulação mínima, entretanto será utilizado com uma função distinta da desempenhada originalmente no doador, este produto é considerado um produto de terapia celular avançada.

12. O processo de importação dos produtos de terapias avançadas também está sendo discutido pela Agência? Ressalta-se que se tratam de produtos que demandam liberação sanitária em curto período de tempo, ou seja, que não podem aguardar o tempo de liberação "normal" de um medicamento convencional...

Resposta: Devido a esta condição particular dos produtos de terapias avançadas, a CP nº 416/2017 propõe mecanismo específico para a importação deste tipo de produto investigacional. Ressalta-se que esta mesma discussão está sendo feita com relação ao processo de registro.

13. Os Produtos de Terapias Avançadas consistem em uma manipulação extensa em laboratório ou em células submetidas a manipulação mínima as quais serão utilizadas em outra função que não a sua função original no organismo. No caso das ilhotas pancreáticas humanas utilizadas em pesquisa básica no laboratório com o intuito de uso futuro em pesquisa clínica, o isolamento de ilhotas consiste em manipulação mínima (purificação das ilhotas a partir do órgão pâncreas total, sem expansão em cultura) e posteriormente, as células são infundidas no receptor para desempenharem o mesmo papel que antes desempenhavam no pâncreas do doador. Dessa forma, o isolamento e transplante de ilhotas pancreáticas seria enquadrado como um Produtos de Terapia Avançada?

Resposta: De acordo com a definição, a manipulação mínima de células e sua utilização no receptor com a mesma função exercida originalmente no doador, não configura um tipo de produto de terapia avançada. Parece que, neste caso, trata-se de um produto de terapia celular convencional. Entretanto, para a assertiva da resposta, é importante uma consulta formal à GSTCO/Anvisa para o enquadramento adequado do produto.

14. Realmente entendo que Terapia Celular e Engenharia tecidual são abordagens diferentes: a terapia celular é considerada como um “procedimento”, mas a Engenharia Tecidual é considerada um “produto”. Tanto é que consideramos na ISO o nome técnico de *TEMPs – Tissue Engineered Medical Products* (termo em inglês).

Resposta: O conceito Terapia Celular é um conceito amplo, que diz respeito a toda prática terapêutica que utiliza células como produto terapêutico. Por exemplo, o transplante de medula óssea é uma terapia celular dita convencional. Por outro lado, os produtos de terapias celulares avançadas, isto é, como exemplo, aqueles produtos celulares que foram submetidos a manipulação extensa por meio de

técnicas biotecnológicas, são assim considerados devido ao risco acrescido envolvido na produção do produto final, como por exemplo, o risco relativo à imunogenicidade, à tumorigenicidade, dentre outros. Desta forma, os produtos de terapias avançadas a base de células devem ser regulados de forma específica, com o objetivo de garantir produtos seguros, com qualidade, e eficazes à população.

15. Considerando que ainda não existe regulamentação específica para o registro deste tipo de produto no Brasil, como seria o processo de submissão e aprovação por parte da ANVISA? Em termos de documentação a ser apresentada, quais critérios a empresa deve seguir? Quanto tempo a ANVISA estima para conceder o registro?

Resposta: Atualmente, enquanto não há regras específicas para a regularização dos produtos de terapias avançadas, os protocolos e documentações devem ser avaliadas caso a caso. A submissão dos documentos, hoje, deverá seguir os moldes do medicamento biológico. À partir da publicação do marco regulatório para os produtos de terapias avançadas, os prazos serão aqueles determinados pela legislação específica vigente.

16. Células que sofrem expansão e preparo (sem manipulação gênica) para a mesma função, podem ser consideradas como terapia convencional (Ex: TILs)?

Resposta: Não, segundo a definição de Produto de Terapia Celular Avançada (RDC nº214/2018) toda célula submetida a cultivo, independentemente do tempo em cultura, é considerada célula extensamente manipulada e, portanto, se enquadra na categoria Produto de Terapia Avançada.

17. Com relação aos produtos que empresas internacionais querem comercializar no Brasil, a ANVISA vai exigir um estudo clínico prévio? As fases de estudo clínico para os produtos de terapias avançadas são parecidas com as fases de ensaios clínicos com medicamentos?

Resposta: Sim, todo produto passível de registro na Anvisa deve ter sua segurança e eficácia comprovadas por meio de ensaios clínicos. Entretanto, os produtos de terapias avançadas possuem características peculiares e suas especificidades

serão levadas em consideração no momento da apresentação/avaliação dos estudos clínicos.

18. Ainda não se pode afirmar que as terapias avançadas terão fase I, II, III e V, da mesma forma como são os ensaios clínicos com medicamentos, certo?

Resposta: Sim, os produtos de terapias avançadas possuem características peculiares e suas especificidades serão levadas em consideração no momento da apresentação/avaliação dos estudos clínicos.

19. Como as terapias avançadas tem um custo alto... elas poderiam entrar nos casos de acesso expandido e uso compassivo?

Resposta: Assim como os medicamentos e produtos para a saúde, os produtos de terapias avançadas, ao serem empregados para estes fins (acesso expandido ou uso compassivo) deverão seguir as regras definidas para tais, publicadas pela Anvisa.

20. Por que tanta burocracia e a definição de regulamentação nacional, agora? Seria porque os países asiáticos estão oferecendo este tipo de terapia?

Resposta: Não se trata de burocracia e sim da definição de modelo regulatório de forma a garantir segurança, eficácia, qualidade e o acesso da população a produtos altamente biotecnológicos. As normativas regulatórias estão sendo elaboradas em parceria com pesquisadores e especialistas brasileiros e internacionais, bem como de forma harmonizada às regulamentações internacionais, como por exemplo, da Agencia Japonesa que tem contribuído de forma relevante para a construção do modelo regulatório nacional, bem como da EMA e da FDA. Outros países asiáticos, como Coreia do Sul, também possuem normativas regulatórias para estes produtos.

21. Sobre a captação/obtenção de material biológico de origem humana: por que a captação tem de decorrer somente de doação – no caso de células alogênicas, não poderia ter origem de células primárias comercializadas?

Resposta: No Brasil há vedação legal à comercialização de partes do corpo humano (Constituição Federal de 1988), como forma de garantir a dignidade da pessoa humana. Neste sentido, as células (material de partida) captadas/obtidas no Brasil devem ser doadas de forma altruísta. A partir destas células, os produtos de terapias avançadas são considerados produtos biotecnológicos e desta forma poderão ser comercializados.

22. Existe uma data prevista para a publicação do regulamento para aprovação de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas (CP nº 416/2017)?

Resposta: A previsão é que a Resolução venha a ser publicada até o final de 2018. A Anvisa promoverá a divulgação ampla da normativa aos interessados, tão logo seja publicada.

23. Como se faz o rastreamento da diferenciação celular de um produto de terapia avançada?

Resposta: É necessário que o produto final e/ou o produto intermediário seja submetido a testes de identificação/caracterização celular, por exemplo, por meio de marcadores de superfície celular, marcadores genéticos, testes de diferenciação ou testes funcionais, etc. Os testes laboratoriais podem ser definidos de acordo com o tipo celular em questão (ver inciso IV do art. 48 da RDC nº 214/18).

24. De acordo com as discussões na ISO e ASTM, alguns testes deverão ser obrigatórios como é o caso de MRI para rastreamento pós implantação. Além dos testes de controle de risco biológico estruturais e funcionais.

Resposta: A Anvisa não costuma definir a obrigatoriedade, em legislação, de realização de um tipo de teste específico, com o objetivo de não restringir novas tecnologias que atendam ao exigido; a não ser que exista um teste de referência, reconhecido em âmbito mundial. Esse tipo de definição ou recomendação geralmente é realizada por meio da publicação de guias ou manuais.

25. Já é possível solicitar o registro de geradores de ozonioterapia em humanos?

Resposta: A ozonioterapia não se enquadra na categoria de Produtos de Terapias Avançadas. Estes são equipamentos regulados pela área de Tecnologia e Produtos para a Saúde da Anvisa, mediante arcabouço regulatório específico., portanto informações sobre o tema devem ser solicitadas à área pertinente, através da Central de Atendimento da Anvisa. 0800 6429782.

26. Poderiam repetir quais são os tipos de terapia celular?

Resposta: Para fins didáticos regulatórios os tipos de terapia celular contemplam: as terapias convencionais (por exemplo, transplante de células progenitoras hematopoeticas - medula óssea) e as terapias avançadas. A terapia convencional pressupõe manipulação mínima e uso das células com a mesma função desempenhada no doador. Outros exemplos de terapia convencional, transfusão de sangue, enxerto de tecidos, transplantes de órgãos. As terapias avançadas pressupõem manipulação extensa e ou uso das células com função diferente da desempenhada no doador. Os produtos de terapias avançadas são categorizados em: produto de terapia celular avançada, produto de engenharia tecidual e produto de terapia gênica, cujas definições encontram-se descritas na RDC nº214/2018.

27. Car-T Cells pode ser considerado Imunoterapia?

Resposta: As *Car-T Cells* são definidas como um produto de terapia gênica, devido às alterações genéticas às quais as células foram submetidas. Quanto à função das *Car-T Cells*, podem sim ser caracterizadas como um tipo de imunoterapia, mas com mecanismo de ação diferenciado em relação aos medicamentos biológicos imuno-oncológicos.

28. Qual a restrição para os tratamentos com células-tronco no Brasil?

Resposta: Atualmente, os tratamentos utilizando células-tronco devem ter seu uso terapêutico reconhecido pelos Conselhos Profissionais – Conselho Federal de Medicina ou Conselho Federal de Odontologia. Ainda não há tratamentos desta natureza (terapias avançadas) reconhecidos no Brasil. À partir da publicação do marco regulatório nacional para ensaios clínicos e para registro de produtos de

terapias avançadas, os ensaios clínicos com estes produtos deverão ser submetidos à aprovação prévia pela Anvisa (além das aprovações de ordem do Sistema CEP/CONEP e da CTNBio), bem como deverão ser regularizados junto à Agência previamente à sua disponibilização para uso/comercialização. O único uso reconhecido na atualidade, que não seria um produto de terapia avançada, mas sim, terapia convencional, é o transplante de medula óssea com a finalidade de tratar ou de resgatar a hematopose após quimioterapia para o tratamento de doenças oncológicas, hematológicas ou imunológicas.

Referências e sugestão de leitura:

Garcia, LAO; Mendes-Takao, MR; Parca, RM; Silva Jr, JB. Possibilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil. *Vigil. sanit. debate* 2018;6(1):6-14.
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2437178/Possibilidade+jur%C3%ADcida+de+registro+e+comercializa%C3%A7%C3%A3o+PTA.pdf/3f712e86-07fd-41c7-98e4-a28ceb37bef0>

Parca, RM; Mendes-Takao, MR; Silva Jr, JB. Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil. *Vigil. sanit. debate* 2018;6(1):15-22.
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2437178/Proposta+de+marco+regulat%C3%B3rio+para+os+PTA+no+Brasil.pdf/31cf02d3-1b82-4459-8674-e07d4a4f7cc1>

Silva Jr, JB; Mendes-Takao, MR; Parca, RM. Produtos de Terapias Avançadas: uma introdução ao gerenciamento de riscos. *Vigil. sanit. debate* 2018;6(1):23-31.
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2437178/Produtos+de+Terapias+Avan%C3%A7adas+riscos.pdf/03968014-cead-4be5-b99f-dfcd8e2ed881>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n°214*, de 07 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica.
<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/367845>

_____. Anvisa. *Consulta Pública – CP n° 416*, de 08/11/2017 (status encerrada). Proposta de RDC que dispõe sobre procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil. <
<http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/361430>>