DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 26/02/2020 | Edição: 38 | Seção: 1 | Página: 69

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 338, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2020

Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de fevereiro de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem por objetivo estabelecer requisitos mínimos para o registro de produto de terapia avançada, com vistas a comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução aplica-se aos produtos de terapias avançadas a serem submetidos a análise para fins de concessão de registro pela Anvisa.

Parágrafo único. Para efeitos desta Resolução, os produtos de terapias avançadas passíveis de registro são:

I- os produtos de terapias celulares avançadas;

II- os produtos de terapias gênicas; e

III- os produtos de engenharia tecidual.

Art. 3º Esta Resolução não se aplica:

I - aos procedimentos com células progenitoras hematopoéticas para fins de transplante convencional, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações; e

II - aos procedimentos que atendam cumulativamente a todos os requisitos abaixo listados:

a) tratar-se de coleta de células de um indivíduo e o transplante, infusão ou implante do material resultante no mesmo indivíduo (uso autólogo);

b) durante o mesmo ato cirúrgico ou mesmo procedimento terapêutico;

c) com manipulação mínima; e

d) com o objetivo de desempenhar a mesma função.

III- aos procedimentos relacionados ao sangue e hemocomponentes para fins transfusionais, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no34, de 11 de junho de 2014, ou suas atualizações;

IV-aos procedimentos relacionados às células e aos tecidos germinativos para fins de reprodução humana assistida, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no23, de 27 de maio de 2011, ou suas atualizações;

V-aos procedimentos relacionados aos tecidos humanos para fins terapêuticos conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no55, de 11 de dezembro de 2015, ou suas atualizações;

VI -aos produtos biológicos, conforme definição disposta na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no55, de 16 de dezembro de 2010, ou suas atualizações;

VII -aos produtos médicos, conforme definição disposta na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no185, de 22 de outubro de 2001.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - alternativa terapêutica: terapias, produtos ou medicamentos indicados para o mesmo objetivo e efeito terapêutico ou clínico;

II - condição séria debilitante: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido;

III - componente ativo: células, sequência de ácido nucléico ou substâncias que desempenham efeito necessário à atividade terapêutica pretendida, utilizado na produção do produto de terapia avançada;

IV - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio): instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados (construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte), com base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente;

V- dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica: evidências baseadas em ensaios clínicos controlados, estabelecendo que o produto tenha um efeito nos desfechos clínicos e substitutivos com possibilidade razoável de prever benefício;

VI- documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional;

VII - doenças emergentes ou reemergentes: novas condições do estado de saúde, geralmente de origem infecciosa, ou condições já conhecidas que adquiram ou readquiram significância epidemiológica em saúde pública;

VIII- doenças negligenciadas: doenças que não apresentam atrativos econômicos para o desenvolvimento de produtos ou medicamentos, ou por atingir população predominantemente de países em desenvolvimento;

IX- doença rara: aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou internacionais, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica;

X - emergência em saúde pública: situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas (surtos e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população;

XI - embalagem interna ou primária: embalagem que está em contato direto com o produto de terapia avançada final constituindo recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, que se destina a envasar, manter, cobrir ou empacotar;

XII - excipiente: qualquer componente do produto final, adicionado intencionalmente a sua formulação, que não seja o componente ativo, as impurezas e o material da embalagem;

XIII - impureza: qualquer componente presente no produto de terapia avançada final e que não seja um excipiente ou componente ativo;

XIV - manipulação mínima: 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 considerados 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;

XV - manipulação extensa: processamento das 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. É todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa;

XVI - material de partida: material utilizado na produção do produto de terapia avançada e que faça parte do produto final, incluindo os de origem biológica e não biológica, tais como células ou tecidos retirados de um doador, suportes e matrizes ou biomateriais combinados com células manipuladas;

XVII - matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, utilizada na produção do componente ativo e que não se destina a ser parte integrante do produto final, tais como meios de cultura, fatores de crescimento, células acessórias e ácidos nucleicos;

XVIII - produtos de terapia avançada: categoria especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica;

XIX - produto de terapia avançada classe I: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação mínima e que desempenha no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XX - produto de terapia avançada classe II: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação extensa, produto de engenharia tecidual e produto de terapia gênica;

XXI - produto de engenharia tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir 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;

XXII - 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;

XXIII - produto de terapia gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico;

XXIV - produto de terapia avançada final: consiste no produto terminado em sua embalagem primária que tenha completado todas as fases de produção.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 5º Os pedidos de registro de produto de terapia avançada serão analisados de acordo com os requisitos estabelecidos nesta Resolução e na legislação sanitária vigente.

Art. 6º No ato do protocolo do pedido de registro, o requerente, pessoa jurídica, deve comprovar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente e informar se a petição se refere a:

I-registro de produto de terapia avançada classe I, conforme disposto nos Capítulos III e IV desta Resolução;

II- registro de produto de terapia avançada classe II, conforme disposto nos Capítulos III e V desta Resolução;

III- registro para produto de terapia avançada classe I ou II, que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, conforme disposto no Capítulo VI desta Resolução.

Art. 7º É facultado ao requerente dos pedidos de registro de que trata esta Resolução instruir o correspondente dossiê de registro conforme o formato Common Technical Document (CTD), previsto no guia M4 do International Conference on Harmonization (ICH).

Art. 8º Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto de terapia avançada devem cumprir com as Boas Práticas de Fabricação, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações.

Art. 9º O detentor de registro de produto de terapia avançada caducado ou cancelado por motivos não afetos a falhas de segurança e eficácia pode submeter novo pedido de registro relativo ao mesmo produto com base em análise de documentação simplificada.

Parágrafo único. Para os casos não contemplados no caput do artigo, o detentor do registro deve reiniciar os procedimentos para obter o registro do produto, conforme disposto nesta Resolução.

Art. 10. Todas as indicações terapêuticas solicitadas na petição de registro para produto de terapia avançada devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos e não clínicos que instruem o dossiê, observado o disposto nesta Resolução.

§1º Todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil, com produto de terapia avançada, necessitam de autorização prévia da Anvisa, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no260, de 21 de dezembro de 2018, ou suas atualizações.

§2º O requerente de registro de produto de terapia avançada que queira utilizar informações de ensaios clínicos realizados no Brasil antes da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no260, de 21 de dezembro de 2018 deve comprovar o cumprimento dos requisitos técnicos exigidos pela Resolução, bem como o cumprimento das Boas Práticas Clínicas.

Art. 11. A Anvisa pode, a qualquer momento, mediante justificativa e fundamentação técnica, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto de terapia avançada, ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínicas, caso ocorram fatos que ensejem avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art.12 Nenhum produto de terapia avançada que envolva OGM pode ser disponibilizado para uso ou consumo no País sem o posicionamento oficial da CTNBio, conforme disposto pela Lei no11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações.

Art. 13. Não é passível de registro o produto de terapia avançada produzido de forma não rotineira, para paciente específico, em condição de risco de vida iminente, para tratamento de doenças sem alternativa terapêutica disponível no País, sob responsabilidade de profissional legalmente habilitado.

§1º A utilização prevista no caput deste artigo deve ser analisada e aprovada pelo profissional que assiste o paciente e para cada indicação e deve ser previamente comunicada ou autorizada pela Anvisa, conforme disposto no Capítulo VII desta Resolução.

§2º O disposto no caput deste artigo não se aplica aos pacientes que participam dos programas de acesso expandido, de uso compassivo e de fornecimento pós-estudo, devendo seguir, no que for aplicável ao acesso a medicamentos, ao disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no38, de 12 de agosto de 2013, ou suas atualizações.

CAPÍTULO III

DO REGISTRO DO PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

Art. 14. No ato do protocolo de pedido de registro de produto de terapia avançada, caberá ao requerente apresentar os seguintes documentos:

I - formulários de petição de registro, devidamente preenchidos;

II - via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou comprovante de isenção, quando for o caso;

III - cópia do certificado de Autorização de Funcionamento (AFE) das empresas envolvidas na fabricação do produto, no caso de produção nacional;

IV - cópia de Certificação de Boas Práticas de Fabricação ou protocolo de solicitação de inspeção, perante a Anvisa para fins de emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, para todas as empresas envolvidas nas operações de fabricação do componente ativo e do produto de terapia avançada final;

V - cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localizam as empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação do componente ativo e do produto de terapia avançada final, quando couber;

VI - relatório de análise emitido por autoridades sanitárias competentes pelo registro do produto de terapia avançada em outros países, quando couber;

VII - cópia do modelo de bula aprovada pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do produto, quando couber;

VIII - modelo de bula a ser empregada no Brasil e os modelos de embalagens primária e secundária;

IX - dados de monitoramento pós-registro atualizados, obtidos de estudos clínicos e não clínicos, bem como da comercialização do produto em outros países, quando aplicável, assim como, proposta de Plano de Gerenciamento de Riscos para o produto em questão; e

X- Relatório técnico com as seguintes informações:

a. resumo das características gerais do produto;

b resumo com informação sobre o mecanismo de ação e o uso clínico do produto de terapia avançada;

c. resumo das informações de produção, de forma a destacar os parâmetros críticos de qualidade do produto;

d. resumo e análise crítica dos aspectos não-clínicos do produto;

e. resumo e análise crítica dos aspectos clínicos do produto.

CAPÍTULO IV

DO REGISTRO SIMPLIFICADO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE I

Art. 15. Além do disposto no Capítulo III desta Resolução, o requerente de pedido de registro simplificado, aplicável a produtos de terapia avançada classe I, deve apresentar à Anvisa relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto.

Art. 16. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico do produto e aos critérios utilizados para selecionar espécies e modelos relevantes in vitro e in vivo devem ser analisados e fundamentados na análise crítica dos dados não-clínicos do produto.

Art. 17. O relatório dos estudos não-clínicos com produto de terapia avançada classe I deve conter:

I - estudos necessários à comprovação do efeito terapêutico pretendido e dose eficaz, em função do tipo de produto e da frequência de administração;

II- estudos sobre a interação do produto com os demais tecidos, com avaliação quanto aos potenciais efeitos secundários;

III- estudos que visem a determinar parâmetros de viabilidade, vida útil, distribuição, metabolismo e excreção do produto de terapia avançada;

IV- estudos de toxicidade do produto, incluindo o componente celular, excipientes e eventuais impurezas relacionadas ao processo;

V- estudos para determinar efeitos imunogênicos potenciais; e

VI- estudos sobre o potencial tumorigênico do produto.

Parágrafo único. No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerando o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 18. O relatório dos estudos clínicos com produto de terapia avançada deve conter:

I - estudos de segurança, que abordem aspectos relacionados à biodistribuição e enxertia, vida-útil, enxerto ectópico, transformação oncogenética e estabilidade da linhagem celular; e

II - estudos de eficácia clínica.

§ 1º A estratégia utilizada, nos estudos clínicos, para avaliar a eficácia de longo prazo do produto de terapia avançada deve ser apresentada à Anvisa pelo requerente do pedido de registro.

§ 2º No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerando o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 19. Após o recebimento da documentação que instrui pedido de registro simplificado de produto de terapia avançada classe I, a Anvisa tem os seguintes prazos para se manifestar quanto ao pleito, segundo disposto no art. 17-A da Lei no 6.360, de 1976 e suas atualizações:

I- 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para requerimentos enquadrados na categoria ordinária; e

II- 120 (cento e vinte) dias para requerimentos enquadrados na categoria prioritária.

§1º A exigência formulada pela Anvisa suspende a contagem do prazo determinado no caput do artigo até que sejam atendidas.

§2º Os prazos mencionados no caput deste artigo podem ser prorrogados por até um terço do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da Anvisa expedida em, no mínimo 15 (quinze) dias úteis antes do término prazo original.

Art. 20. Será classificada como prioritária a petição de registro de produto de terapia avançada classe I, enquadrado em um ou mais dos seguintes critérios:

I- ser utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou em condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível;

II - ter nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados à população pediátrica;

III- ter tido a condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional.

Parágrafo único. O enquadramento em categoria prioritária deve ser efetuado no ato de protocolo da petição de registro, cabendo à empresa anexar documentos que fundamentem o indicativo de enquadramento nos critérios previstos no caput deste artigo.

Art. 21. O registro de produto de terapia avançada classe I tem validade de 5 (cinco) anos, podendo ser renovado mediante avaliação de benefício-risco e demais exigências sanitárias vigentes.

Parágrafo único. Após a primeira renovação, o registro concedido tem validade de 10 (dez) anos.

CAPÍTULO V

DO REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADAS CLASSE II

Art. 22. Além do disposto no Capítulo III desta Resolução, o requerente de pedido de registro de produto de terapia avançada classe II deve apresentar dossiê de qualidade e relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto.

Art 23. O dossiê de qualidade do produto de terapia avançada classe II deve conter:

I- Informações sobre o material de partida, matéria-prima e excipientes:

a. relação de todos os materiais de partida utilizados para a produção do produto de terapia avançada, incluindo, no caso de produto de terapia gênica, os materiais necessários à produção de vetores e à manipulação genética das células;

b. dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou células e dependência do ciclo celular, em caso de micro-organismos ou vírus;

c. relação das matérias-primas utilizadas na produção do produto de terapia avançada, incluindo o nome do material, fabricante e quantidade utilizada no processo, além das recomendações da farmacopeia ou especificações dos materiais ou tecnologias próprias (in house), incluindo a documentação sobre os controles de qualidade utilizados;

d. informações sobre a seleção do doador de material de partida e matéria-prima de origem humana, incluindo triagem clínica e social, avaliação física, triagem laboratorial e demais avaliações pertinentes, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações;

e. documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes (EET), conforme determinações das Resoluções de Diretoria Colegiada RDC no214, de 7 de fevereiro de 2018 e RDC n° 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações;

f. especificação dos excipientes e descrição de suas propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade, além da descrição de suas possíveis interações químicas com o componente ativo;

g. informações sobre suportes, matrizes e dispositivos utilizados, incluindo os testes realizados para avaliação de segurança, biocompatibilidade e durabilidade, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 185, de 22 de outubro de 2001 e Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no56, de 6 de abril de 2001, ou suas atualizações.

II- Informações sobre o componente ativo e o produto de terapia avançada final:

a. caracterização do componente ativo, incluindo, quando couber, sua identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, estabilidade genética e esterilidade;

b. descrição das metodologias analíticas para a caracterização do componente ativo;

c. descrição geral do produto de terapia avançada final, contendo, quando couber, informações sobre a composição e a caracterização, incluindo identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, estabilidade genética e esterilidade;

d. informação qualitativa e, sempre que possível, quantitativa, sobre as impurezas relacionadas com o processo e o produto, devendo o grau de determinação das impurezas ser fundamentado.

Parágrafo único. Caso ensaios 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, portanto, passíveis de desobrigação quanto à sua realização, tais fatos devem ser devidamente justificados e fundamentados tecnicamente pelo requerente.

III- informações sobre as etapas de fabricação do produto de terapia avançada:

a. descrição detalhada de todas as etapas de fabricação do produto de terapia avançada, incluindo as etapas de seleção da população celular de interesse, cultura de células, transformação por agentes físico-químicos e/ou biológicos;

b. descrição detalhada de todas as etapas de produção dos vetores, quando couber;

c. descrição detalhada de todas as etapas de produção dos excipientes, quando couber;

d. relatório de validação das etapas críticas do processo, de forma a assegurar a uniformidade dos lotes e do processo e a integridade funcional das células durante todas as etapas de fabricação;

e. mecanismos de identificação e segurança que garantam a rastreabilidade do produto.

IV- protocolo e relatório dos estudos de estabilidade realizados;

V- estudos adicionais de comparabilidade podem ser exigidos, considerando possíveis alterações no processo de fabricação do produto de terapia avançada, e

VI - descrição dos cuidados de armazenamento do produto de terapia avançada final.

Art. 24. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico do produto e aos critérios utilizados para selecionar espécies e modelos relevantes *in vitro* e *in vivo* devem ser analisados e fundamentados na análise crítica dos dados não-clínicos.

Art. 25. O relatório completo dos estudos não-clínicos com produto de terapia avançada classe II deve conter:

I - estudos necessários à comprovação do efeito terapêutico pretendido e dose eficaz, em função do tipo de produto e da frequência de administração;

II - estudos sobre a interação do produto com os demais tecidos, com avaliação quanto a potenciais efeitos secundários;

III - estudos que visem a determinar parâmetros de viabilidade, vida útil, distribuição, metabolismo e excreção dos produtos de terapia avançada;

IV - estudos de biodistribuição de produto de terapia gênica devem abordar o risco de transmissão na linhagem germinativa;

V - estudos de toxicidade do produto, incluindo o componente celular, excipientes e eventuais impurezas relacionadas ao processo. No caso de produto de terapia gênica, devem ser apresentados estudos de integração do produto ao genoma da célula;

VI - estudos para determinar efeitos imunogênicos potenciais;

VII - estudos sobre o potencial tumorigênico do produto de terapia avançada.

Parágrafo único. No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerado o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 26. O relatório completo de estudos clínicos com produto de terapia avançada classe II deve conter:

I - estudos que abordem aspectos relacionados à biodistribuição e enxertia, vida-útil, enxerto ectópico, transformação oncogénica e estabilidade da linhagem celular, e, no caso de produto de terapia gênica, estudos adicionais de excreção e alteração da sequência genômica; e

II - estudos de eficácia clínica.

§ 1º A estratégia utilizada, nos estudos clínicos, para avaliar a eficácia de longo prazo do produto de terapia avançada deve ser apresentada à Anvisa pelo requerente do pedido de registro.

§ 2º No caso de não realização de qualquer dos estudos listados neste artigo, o requerente do pedido de registro deverá apresentar justificativa, mediante abordagem baseada em gerenciamento de risco e evidência científica, considerado o tipo de produto de terapia avançada implicado.

Art. 27. Após o recebimento da documentação que instrui o pedido de registro simplificado de produto de terapia avançada classe II, a Anvisa tem os seguintes prazos para se manifestar quanto ao pleito, segundo disposto no art. 17-A da Lei no 6.360, de 1976 e suas atualizações:

I- 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para requerimentos enquadrados na categoria ordinária; e

II- 120 (cento e vinte) dias para requerimentos enquadrados na categoria prioritária.

§1º A exigência formulada pela Anvisa suspende a contagem do prazo determinado no caput do artigo até que sejam atendidas.

§2º Os prazos mencionados no caput deste artigo podem ser prorrogados por até um terço do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da Anvisa expedida em, no mínimo 15 (quinze) dias úteis antes do término do prazo original.

Art. 28. Será classificada como prioritária a petição de registro de produto de terapia avançada classe II enquadrado em um ou mais dos seguintes critérios:

I- ser utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou em condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível;

II - ter nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados à população pediátrica;

III- ter tido a condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional.

Parágrafo único. O enquadramento em categoria prioritária deve ser efetuado no ato de protocolo da petição de registro, cabendo à empresa anexar documentos que fundamentem o indicativo de enquadramento nos critérios previstos no caput deste artigo.

Art. 29. O registro de produto de terapia avançada classe II tem validade de 5 (cinco) anos, podendo ser renovado mediante avaliação de benefício-risco e demais exigências sanitárias vigentes.

Parágrafo único. Após a segunda renovação, o registro concedido tem validade de 10 (dez) anos.

CAPÍTULO VI

DOS REQUISITOS PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA QUE NECESSITE DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA

Art. 30. A título excepcional, a Anvisa pode conceder registro de produto de terapia avançada que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica desde que o produto do requerente cumpra todos os requisitos a seguir:

I - ser utilizado em condição grave debilitante ou em doenças raras debilitantes ou em situações de risco de vida ou em emergências de saúde pública;

II - ser utilizado em situações de inexistência de terapia, produto ou medicamento alternativo comparável para aquele estágio da doença ou que ofereça maior vantagem terapêutica quando comparado ao existente no mercado;

III- que o balanço benefício-risco da disponibilidade imediata do produto supere o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua eficácia clínica.

Art. 31. No ato de protocolo de pedido de registro de produto de terapia avançada classes I ou II, que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, o requerente deve apresentar as seguintes informações:

I - para produto de terapia avançada classe I, a documentação disposta no Capítulo III e Capítulo IV, art. 18 desta Resolução;

II - para produto de terapia avançada classe II, a documentação disposta no Capítulo III e Capítulo V, arts. 24, 25 e 26 desta Resolução;

III - relatório dos estudos clínicos já realizados com o produto, bem como os respectivos cronogramas de finalização;

IV - descrição da doença para a qual o produto será indicado; e

V - comprovação da relevância do produto para tratamento, diagnóstico ou prevenção da doença, de acordo com os critérios definidos no art. 30.

§1º Caso o enquadramento do produto para registro de que trata o art. 30 desta Resolução não seja confirmado pela análise técnica da Anvisa, a respectiva petição de registro será indeferida.

§2º A Anvisa tem o prazo de 120 (cento e vinte) dias para manifestar-se quanto ao pleito.

Art. 32. O registro de que trata o art. 30 desta Resolução somente poderá ser concedido mediante a assinatura de Termo de Compromisso, conforme modelo constante no anexo da presente Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), e que verse, no mínimo, sobre as seguintes obrigações:

I - o requerente deverá apresentar, no prazo acordado com as autoridades competentes na Anvisa, cronograma claro e completo de estudos clínicos a serem realizados, cujos resultados subsidiarão as reavaliações da relação benefício-risco do produto de terapia avançada;

II - as bulas, as embalagens e quaisquer outras informações devem destacar que o produto está autorizado ao uso clínico, sob condições de monitoramento e produção de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica.

Parágrafo único. As condições impostas ao detentor de registro de produto de terapia avançada, por meio de Termo de Compromisso, serão informadas ao público, juntamente com os prazos e datas para sua execução, por meio do Portal da Anvisa na internet.

Art. 33. O registro de produto de terapia avançada classe I ou II, que necessita de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica tem validade de 5 (cinco) anos, devendo ser monitorado, anualmente, mediante relatório de avaliação do cumprimento do Termo de Compromisso implicado.

§1º O detentor do registro deve submeter o relatório disposto no caput do artigo em até 60 (sessenta) dias, tendo como referência de anualidade a data de assinatura do Termo de Compromisso.

§ 2º A Anvisa tem 45 (quarenta e cinco) dias, contados do peticionamento do relatório, pelo detentor do registro, para a análise das informações de que trata este artigo e emissão de posicionamento quanto à continuidade da vigência do registro.

§ 3º As razões para o eventual não cumprimento das obrigações previstas no Termo de Compromisso e para a solicitação de dilação de prazo para o fornecimento de informações à Anvisa devem ser apresentadas no relatório mencionado no caput, mediante fundamentação detalhada.

§4º Após o período de 5 (cinco) anos de vigência do registro dos produtos que tratam o caput deste artigo, mediante os resultados do monitoramento de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica produzidos, bem como com a avaliação de benefício-risco e demais exigências sanitárias vigentes, o registro pode ser renovado por mais 5 (cinco) anos.

Parágrafo único. Após a segunda renovação, o registro concedido tem validade de 10 (dez) anos.

Art. 34. O descumprimento de condições, obrigações e prazos previstos nos Termos de Compromisso de que trata esta Resolução suscitará o cancelamento do registro concedido, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas cabíveis.

CAPÍTULO VII

DOS CRITÉRIOS PARA A COMUNICAÇÃO E AUTORIZAÇÃO PRÉVIA DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA NÃO PASSÍVEL DE REGISTRO

Art. 35. O produto de terapia avançada não passível de registro, conforme disposto no art. 13 desta Resolução está sujeito ao regime de comunicação ou de autorização prévia.

§1º A comunicação prévia prevista no caput deste artigo se aplica ao produto de terapia celular avançada classe I, ao produto de terapia celular avançada e ao produto de engenharia tecidual. Esta comunicação deve ser realizada por profissional habilitado responsável pelo paciente, previamente ao seu uso.

§2º A autorização prévia de que trata o caput deste artigo se aplica exclusivamente ao produto de terapia gênica.

Art. 36. A utilização do produto de terapia avançada sujeito ao regime de comunicação não necessita de autorização prévia da Anvisa, permanecendo sujeito às demais aprovações éticas cabíveis.

Art. 37. A produção de produto de terapia avançada não passível de registro, deve cumprir integralmente com o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações.

Art. 38. É vedada a comercialização dos produtos de terapia avançada não passível de registro.

Art. 39. A Anvisa irá divulgar anualmente, em seu Portal na internet, lista atualizada com informações sobre os produtos de terapias avançadas não passíveis de registro comunicados ou autorizados.

Art. 40. A comunicação e autorização prévia de produto de terapia avançada não passível de registro deve ser composta pelas seguintes informações:

I - formulário de petição preenchido e assinado pelo profissional que assiste o paciente;

II - documentação que contenha o racional de uso e, quando couber, a experiência clínica prévia com o produto;

III- documentação que assegure o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para todas as empresas envolvidas nas operações de fabricação do componente ativo e do produto de terapia avançada final.

Art. 41. A Anvisa irá emitir posicionamento sobre o pleito para a autorização prévia de produto de terapia gênica em 30 (trinta) dias após o recebimento da documentação solicitada pelo art. 41.

Parágrafo único. Caso a Anvisa não se manifeste sobre o pleito em prazo disposto no caput do artigo, o produto poderá ser administrado no paciente.

Art. 42. O responsável por produto de terapia avançada não passível de registro deve enviar à Anvisa, no prazo de 180 (cento e oitenta) dias, a partir da sua administração, relatório de acompanhamento terapêutico de cada paciente.

Parágrafo único. Prazos diferentes podem ser estabelecidos, a depender do produto e da indicação proposta.

Art. 43. A Anvisa pode suspender ou proibir a utilização de produto de terapia avançada sujeito a comunicação e autorização prévia caso não verificadas as condições descritas no art. 13 e no Capítulo VII desta Resolução.

CAPÍTULO VIII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 44. No ato da concessão do registro de produto de terapia avançada, serão divulgadas informações no Portal da Anvisa na internet, com as bases técnicas para a aprovação do produto e emissão da "Parecer Público de Avaliação do Produto de Terapia Avançada", após a ocultação de qualquer informação de natureza comercial ou confidencial.

Parágrafo único. As informações de que trata o caput deste artigo devem incluir resumo sobre as características, o modo de ação, as indicações terapêuticas e as condições de utilização do produto, escrito de forma acessível ao público leigo.

Art. 45. O registro do produto de terapia avançada somente será concedido após a publicação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação para todas as empresas envolvidas nas operações de fabricação do componente ativo e do produto de terapia avançada final.

Parágrafo único. A Anvisa pode considerar a concessão do registro de produto de terapia avançada que tenha a cadeia fabril certificada por autoridade sanitária internacional oficialmente reconhecida, mediante avaliação de relatório de inspeção e outras documentações relacionadas vigentes a serem enviadas pelo requerente do registro.

Art. 46. A empresa requerente de registro de produto de terapia avançada pode contatar a área técnica da Anvisa responsável para discutir aspectos relacionados ao produto, antes da submissão da documentação de registro, devendo utilizar os mecanismos disponíveis na Agência para esse fim.

Art. 47. Os requisitos para importação e exportação de produto de terapia avançada registrado serão definidos por meio de regulamentação específica.

Art. 48. A Anvisa pode solicitar, quando necessário, análise do produto de terapia avançada a laboratório oficial ou a um laboratório designado para tal.

Art. 49. O descumprimento das disposições dispostas nesta Resolução, bem como o fornecimento de dados e informações falsas, incorretas e que não correspondam a realidade dos fatos, constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 50. Casos omissos ou complementares serão dirimidos à luz de demais normas nacionais e diretrizes internacionais relacionadas ao tema de que trata essa Resolução, bem como aquelas aplicáveis à regulação de medicamentos e produtos para saúde.

Art. 51. Esta Resolução entra em vigor no dia 1º de junho de 2020.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

MODELO DE TERMO DE COMPROMISSO PARA COMPLEMENTAÇÃO DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE I OU II

Eu, _____, abaixo assinado(a), portador de documento de identidade RG e inscrito(a) no CPF sob nº _____, em plenos poderes do cargo de Responsável Legal do estabelecimento _____, inscrito no CNPJ sob o nº _____, COMPROMETO-ME, dentro do CRONOGRAMA de que trata o Anexo deste Termo de Compromisso, a apresentar os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa por meio do Ofício _____, com fins de complementação aos dados de eficácia que instruem o pedido de REGISTRO do produto de terapia avançada (CLASSE I OU CLASSE II) _____, processo _____, relativamente às seguintes indicações terapêutica:

- 1) _____;
- 2) _____

DECLARO, observado o disposto no art. XX da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) X, de X de XXX de 2018, que dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada, e dá outras providências, que os dados e provas adicionais requisitados pela Anvisa, por meio do Ofício de que trata este Termo de Compromisso, não se encontram atualmente disponíveis e que todos os dados e provas relativos à segurança, à eficácia e à qualidade do produto ora em poder ou do conhecimento da empresa foram adequadamente transmitidos à Agência.

DECLARO, ainda, que todos os dados e provas apresentados até o presente momento ao corpo técnico da Anvisa são verdadeiros e adequadamente interpretados para os fins a que se destinam, resultando técnica e estatisticamente corretas as inferências e conclusões que reputam segurança e eficácia ao produto em questão.

COMPROMETO-ME, outrossim, a apresentar relatório de avaliação do cumprimento do Termo de Compromisso anual dentro dos prazos estipulados pelo corpo técnico da Agência.

COMPROMETO-ME, por fim, a cumprir as obrigações de que trata este Termo de Compromisso, em consonância com o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) X, de X de XXX de 2018 e demais atos normativos aplicáveis, observado o princípio da boa-fé e o interesse da saúde pública no País, ASSUMINDO, inclusive, o compromisso de comunicar imediatamente à Anvisa intercorrências que possam vir a prejudicar ou impedir o cumprimento do aqui disposto e previsto.

DECLARO-ME ciente de que o descumprimento de condições, obrigações e prazos previstos neste Termo de Compromisso suscitará o imediato cancelamento do registro implicado, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas cabíveis.

DECLARO-ME, ainda, ciente das incertezas clínicas e consequente insegurança jurídica que possam decorrer de registro de produto de terapia avançada classe I ou II com necessidade de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica, de sorte que DECLARO, outrossim, estar ciente dos eventuais riscos e responsabilidades civis e criminais assumidos, caso o produto de terapia avançada em questão se revele, quando exposto ao uso clínico de vida real, inseguro ou ineficaz, notadamente em caso de lesão corporal grave, debilidade permanente ou morte de paciente.

E por ser a expressão da verdade, ASSINO o presente, para que surta seus legais e jurídicos efeitos.

_____, ____ de ____ de _____.

Nome:

Cargo:

CPF:

ANEXO

MODELO DE CRONOGRAMA DETALHADO PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS E COMPLEMENTAÇÃO DE DADOS E PROVAS ADICIONAIS COMPROBATÓRIAS DE EFICÁCIA CLÍNICA PARA REGISTRO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA CLASSE I OU II

Ordem de Realização	Descrição do item Conforme Ofício enviado pela Anvisa	Data em que o item estará disponível na empresa	Data do Cumprimento em Ato Único para a Anvisa
1. 1.			
1. 1.			
1. 1.			
1. 1.			
1. 1.			
1. 1.			

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.