



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Nota Técnica n.º 006/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA

Referência	Art. 72 da RDC 34, de 11 de junho de 2014
Assunto	Produção e utilização de reagentes imuno-hematológicos nos serviços de hemoterapia (<i>in house</i>)

1) Esta nota técnica refere-se à produção e utilização de reagentes imuno-hematológicos nos serviços de hemoterapia (*in house*), segundo os §1º, §2º e §3º do art. 72 da RDC 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue e o art. 21 da Portaria 2712/2013, recentemente atualizada pela Portaria 158, de 04 de fevereiro de 2016, que redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.

2) O presente documento surge da necessidade de esclarecer os dispositivos presentes nas regulamentações supracitadas e que têm gerado demandas e questionamentos pelo setor regulado. As redações constantes na Portaria 2712/2013 e na RDC 34/2014 foram propostas em um contexto regulatório no qual se discutia, juntamente com o Ministério da Saúde, o modelo regulatório aplicável aos reagentes imuno-hematológicos produzidos *in house*. À época, foi avaliado pela equipe técnica que seria necessário discutir e aprimorar o entendimento sobre o assunto, uma vez que havia vigente regulamento específico para regularização sanitária dos reagentes imuno-hematológicos (RDC 206/2006 e a RDC 61/2011).

3) Sobre a produção e utilização de reagentes *in house*, tem-se as considerações abaixo, conforme os critérios presentes nos regulamentos nacionais vigentes que versam sobre o tema:

a) A definição de correlatos presentes na Lei 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, albergá os produtos para fins diagnósticos, tais como os reagentes para testes imuno-hematológicos. Por sua vez, a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências, dispõe em seu art. 12 que:

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

- A Lei 6360, datada de 1976, representa a origem do requisito de regularização de produtos sob a égide da vigilância sanitária, e limitou-se à nomenclatura de registro para expressar os processos de regularização sanitária que o órgão competente construiria, a seu critério, para os produtos para diagnóstico *in vitro*.

BR
#



b. Da mesma forma, a Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece como competência da Anvisa a concessão de registros de produtos.

c. A Lei 10.205, de 21 de março de 2001, conhecida como Lei do Sangue, regulamenta o §4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências, traz em seu art. 6º que:

Art. 6º Todos os materiais e substâncias ou correlatos que entrem diretamente em contato com o sangue coletado para fins transfusionais, bem como os reagentes e insumos para laboratório utilizados para o cumprimento das Normas Técnicas devem ser registrados ou autorizados pelo Órgão de Vigilância Sanitária competente do Ministério da Saúde.

d. Ressalta-se que o ato de produzir e distribuir reagentes sem o registro sanitário na Anvisa está tipificado no Código Penal, em seu art 273, § 1ºB, Inciso I:

Art. 273 - Falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais: (Redação dada pela Lei nº 9.677, de 2.7.1998)

Pena - reclusão, de 10 (dez) a 15 (quinze) anos, e multa. (Redação dada pela Lei nº 9.677, de 2.7.1998)

§ 1º ...

§ 1º-A ...

§ 1º- B - Está sujeito às penas deste artigo quem pratica as ações previstas no § 1º em relação a produtos em qualquer das seguintes condições: (Incluído pela Lei nº 9.677, de 2.7.1998)

I - sem registro, quando exigível, no órgão de vigilância sanitária competente; (Incluído pela Lei nº 9.677, de 2.7.1998)

...

e. A Portaria 2712/2013, atualizada pela Portaria 158, de 04 de fevereiro de 2016, que redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos, traz em critérios relacionados ao assunto:

i. Reagentes usados para testes imuno-hematológicos devem satisfazer as normas vigentes e estarem registrados ou autorizados para uso pela autoridade sanitária competente, no caso, a Anvisa;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ii. A produção e utilização de reagentes imuno-hematológicos pelos serviços de hemoterapia dependem de autorização da Anvisa;

iii. Ainda, tem-se de maneira explícita que a referida autorização não se aplica a reagentes controles laboratoriais e a soros raros.

f. A RDC 34, de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue, trata do assunto em questão da seguinte forma:

Art. 72. Os conjuntos de reagentes utilizados na realização dos testes laboratoriais devem ser registrados ou autorizados pela Anvisa, armazenados e utilizados segundo as especificações do fabricante e ordenados de acordo com o prazo de validade.

§ 1º A produção e utilização de reagentes produzidos no serviço de hemoterapia (in house) para realização de testes imuno-hematológicos dependerá de autorização expressa da Anvisa.

§ 2º A autorização para a utilização de testes imuno-hematológicos produzidos no serviço de hemoterapia (in house) deverá ser normatizada em regulamento específico.”

- Ainda, a RDC 34/2014 coloca que a referida autorização não se aplica aos reagentes de controle de qualidade interno, bem como aos soros raros. Preconiza-se que os reagentes para controle de qualidade devem ser obtidos por meio de processos validados; para os soros raros, por sua vez, deverão ser estabelecidos protocolos de produção.
- A Portaria 2712/2013 (158/2016) e a RDC 34/2014 dispõem que todos os reagentes imuno-hematológicos sejam regularizados pelo órgão de Vigilância Sanitária competente – Anvisa, quer seja por meio do registro sanitário ou outro expediente que represente uma autorização para produção e/ou utilização. Em qualquer caso, trata-se de mecanismos de controle sanitário que são aplicados ao produto e que pressupõem uma avaliação com relação a critérios sanitários pré-estabelecidos. Tanto a Lei 10.205/2001 quanto a Portaria 158/2016 não vedam a produção e o uso pelo próprio serviço de hemoterapia, desde que respeitadas as competências da Anvisa. A RDC 34/2014, por sua vez, abre o precedente para que a Anvisa avalie a forma da regularização.

g. A RDC 36, de 26 de agosto de 2015, que substitui a RDC 206/2006 e a RDC 61/2011, dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. São considerados produtos para diagnóstico *in vitro* (XXVII, art. 3º, RDC 36/2015):



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

“XXVII - produtos para diagnóstico *in vitro*: reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante, para análise *in vitro* de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos”.

- Os reagentes imuno-hematológicos enquadram-se como produtos para diagnóstico *in vitro*, sendo especificamente regulados pela RDC 36/2015, constituindo este o regulamento específico aplicado à produção de reagentes imuno-hematológicos, conforme preconiza o art. 72 da RDC 34/2014. Para fins de regularização junto à Anvisa, a RDC 36/2015, define que os produtos para diagnóstico *in vitro* serão enquadrados nas seguintes classes de risco:
 - i. Classe I: produtos de baixo risco ao indivíduo e baixo risco à saúde pública;
 - ii. Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública;
 - iii. Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública; e
 - iv. Classe IV: produtos de alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública.
- Complementado a RDC 36/2015, para fins de autorização pela Anvisa, os reagentes imuno-hematológicos podem ser inseridos nas famílias de reagentes para imunohematologia de acordo com a Instrução Normativa IN nº 3, de 26 de agosto de 2015, a citar:
 - I - ABO e ou Rh-Hr – origem monoclonal;
 - II - ABO e ou Rh-Hr – origem humana;
 - III - lectinas;
 - IV - reagentes de hemácias e reagentes de hemácias tratadas com enzimas;
 - V - reagentes complementares para imunohematologia e outros.
- A RDC 36/2015 preconiza que a classificação dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro* seja baseada nos seguintes critérios: indicação de uso especificada pelo fabricante; conhecimento técnico, científico ou médico do usuário; importância da informação fornecida ao diagnóstico; relevância e impacto do resultado para o indivíduo e para a saúde pública; e relevância epidemiológica.
- Os produtos para determinações do sistema ABO (direta e reversa), do sistema Rhesus, do sistema Kell, do sistema Kidd e do sistema Duffy, são classificados como Classe IV. Essa regra abrange os reagentes para determinações de antígenos de hemácias ou anticorpos, incluindo os



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

destinados a fenotipagem eritrocitária, triagem e identificação de anticorpos irregulares, quando envolverem estes sistemas. Considerados, para fins da RDC vigente, que classifica os produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, de alto risco para o indivíduo e de alto risco à saúde pública, submetidos a todos os trâmites do processo de regularização junto à Anvisa por meio de registro sanitário (art.18, RDC 36/2015).

- Na Classe III, que inclui os produtos de alto risco ao indivíduo e/ou médio risco à saúde pública, enquadram-se os demais reagentes destinados à tipagem de sangue com finalidade de garantir a compatibilidade imunológica do sangue e componentes sanguíneos que se destinam à transfusão. Embora em classe diferente dos mencionados anteriormente, os produtos para diagnóstico *in vitro* constantes na classe III também são submetidos ao registro sanitário (art.18, RDC 36/2015).
De acordo com o art. 17 da RDC 36/2015 há a definição que os produtos para diagnóstico *in vitro* das classes I e II estão sujeitos a cadastro.
- A RDC 36/2015 preconiza que, para os produtos enquadrados nas classes de risco III e IV, o solicitante deve apresentar o comprovante de Certificação em Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPF) emitido pela Anvisa. Para tal, será avaliado o atendimento aos critérios da RDC 16/2013 ou suas atualizações, que aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso *In Vitro* e dá outras providências.
- Dentre os requisitos a serem avaliados no escopo da CBPF, há critérios relacionados ao sistema da qualidade, aos documentos e registros da qualidade, ao controle de projeto e registro mestre de produto (RMP), aos controles de processo e produção, ao manuseio, armazenamento, distribuição e rastreabilidade, às ações corretivas e preventivas e às técnicas de estatística.
- No que se refere ao controle de projeto e RMP, no escopo da RDC 16/2013, a cada fabricante cabe o estabelecimento e a manutenção de procedimentos de controle, planejamento e desenvolvimento do projeto, o atendimento aos requisitos relacionados a um produto, a avaliação da conformidade e dos resultados dos projetos, a realização e documentação de testes de validação (incluindo estudos de estabilidade) e de liberação, análise das alterações e manutenção do registro histórico de projeto. O RMP, por sua vez, deve conter especificações do produto, do processo de produção, de embalagem e rotulagem, bem como procedimentos de inspeção e testes, com os respectivos critérios de aceitação, e métodos e procedimentos de instalação, manutenção e assistência técnica.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- No âmbito do controle de processo e produção, inclui-se a obrigatoriedade de que as instruções sejam documentadas, que haja procedimentos padrão de operação e métodos que definem e controlem a forma de produção, instalação e manutenção, bem como ferramentas para monitoramento e controle dos parâmetros de processo. O produto deve apresentar conformidade com normas técnicas, padrões ou códigos de referência e devem ser definidas as instruções para liberação de início de processo. Ainda, o fabricante deve assegurar que as instalações estejam adequadamente projetadas, que haja controle das condições ambientais, procedimentos estabelecidos de limpeza e sanitização, e programa de manutenção de equipamentos. Deve haver procedimentos para controle de contaminação de equipamentos, componentes, materiais de fabricação, produtos intermediários e acabados.
- Torna-se importante destacar que para os produtos das Classes II, III e IV há a obrigatoriedade da apresentação de dossiê técnico contendo estudos de desempenho, dentre outros quesitos (art. 29, RDC 36/2015). Estes estudos albergam critérios relativos às amostras biológicas (caracterização e validação de amostras clínicas utilizadas, condições de armazenamento e estabilidade das amostras), determinação da rastreabilidade metrológica de valores de calibradores e controles, exatidão de medição, precisão de medição (incluindo repetibilidade e reprodutibilidade), sensibilidade analítica ou limite de detecção, especificidade analítica, efeito pró-zona de alta dose, intervalo de medição (limites) ou linearidade, definição de valor de *cut-off*, relatório da validação do procedimento de ensaio, relatório da validação do procedimento de limpeza e desinfecção para instrumentos que requeiram contato direto com o paciente ou usuário leigo, e relatório de usabilidade para os produtos destinados aos usuários leigos.
- Aplica-se ainda a premissa de apresentação de dados e informações relacionadas à estabilidade do produto (art.29, RDC 36/2015), incluindo: prazo de validade estabelecido a partir de estudo com no mínimo 3 (três) lotes de produto (protocolo, critérios de aceitabilidade, resultados, conclusão e condições de armazenamento recomendadas), estabilidade do produto em uso – após aberto ou instalado em instrumento (protocolo, critérios de aceitabilidade, resultados e conclusão), e estabilidade de transporte ou de expedição (protocolo, critérios de aceitabilidade, conclusão e condições de transporte recomendadas), quando o transporte ou a expedição forem realizados em condições diferentes das condições de armazenamento.
- Para os produtos pertencentes às quatro classes de risco, aplica-se a obrigatoriedade da descrição dos processos de fabricação, contendo o fluxograma do processo de produção com a descrição das fases ou etapas da fabricação até a obtenção do produto acabado, inclusive etapas de controle em processo e teste de produto acabado. Cabe ainda,



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

a elaboração de relatório de gerenciamento de riscos do produto, contendo análise de riscos e medidas para sua redução.

- Deve-se também apresentar, no dossiê técnico, informações sobre o desempenho clínico do produto para os enquadrados nas classes III e IV, incluindo: resumo geral de evidências clínicas, contemplando sensibilidade clínica e especificidade clínica; valores esperados ou valores de referência; e relatório de avaliação de evidências clínicas.
- Os critérios supracitados não são exaustivos no que se refere às exigências para regularização sanitária de produtos para diagnóstico *in vitro*. Conclui-se, dessa forma, que os produtos que representam alto risco ao indivíduo e médio ou alto risco à saúde pública devem ser avaliados rigorosamente para permitir o direito de fabricação no território nacional.
- Deve-se considerar, mediante o exposto, que os mecanismos de regularização dos reagentes imuno-hematológicos previstos pela Anvisa correspondem ao cadastro e ao registro, que representam formas de autorização para produção e distribuição. Assim, de acordo com a classe de risco em que se enquadram, esses reagentes serão autorizados pela Anvisa por meio de um dos dois mecanismos vigentes de regularização.

h. A RDC 302/2005, que dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos, define metodologia própria em laboratório clínico (*in house*) como reagentes ou sistemas analíticos produzidos e validados pelo próprio laboratório clínico, exclusivamente para uso próprio, em pesquisa ou em apoio diagnóstico. Esta RDC traz que:

“5.5.5 O laboratório clínico que utilizar metodologias próprias - In House, deve documentá-las incluindo, no mínimo:

- a) descrição das etapas do processo;*
- b) especificação e sistemática de aprovação de insumos, reagentes e equipamentos e instrumentos.*
- c) sistemática de validação.”*

- Dessa forma, o regulamento sanitário vigente aplicável aos laboratórios clínicos prevê a possibilidade da produção de reagentes pelos próprios laboratórios, tendo como importante ponto crítico a validação do método desenvolvido para obtenção destes reagentes. Deve-se destacar, também, que os testes realizados em laboratórios clínicos abrangem grande diversidade de analitos e metodologias o que demanda desses estabelecimentos a realização de análises com métodos e reagentes próprios, individuais e de apoio ao diagnóstico. Ainda cabe colocar que os resultados das análises realizadas em laboratórios clínicos representam parte das informações que o profissional de saúde utiliza para definir a conduta a ser utilizada com o paciente, juntamente com



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

os sinais e sintomas, antecedentes, histórico familiar, hábitos, dentre outros.

- No âmbito da hemoterapia, tem-se um panorama diferente. O rol de testes imuno-hematológicos obrigatórios está definido pelos regulamentos de forma exaustiva:
 - Para qualificação do doador, os testes imuno-hematológicos obrigatórios são: tipagem ABO (direta e reversa), tipagem RhD e pesquisa de anticorpos irregulares;
 - Os testes imuno-hematológicos pré-transfusionais obrigatórios para transfusão de hemocomponentes eritrocitários e granulócíticos são: retipagem ABO e Rh(D) do sangue do doador, a retipagem do sangue do doador classificado como Rh(D) negativo, a tipagem ABO (direta e reversa) do receptor, a determinação do fator Rh(D) do receptor, incluindo pesquisa de D "fraco", e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) no sangue do receptor; e a prova de compatibilidade, entre as hemácias do doador e o soro ou plasma do receptor.
- Para realização dos testes mandatórios existem disponíveis no mercado produtos regularizados segundo a regulamentação vigente, que atendem a todos os critérios de qualidade e eficácia estabelecidos. Os resultados obtidos por meio da realização dos testes mencionados permitem definir se um hemocomponente pode ou não ser liberado para transfusão. Falhas no desempenho dos reagentes podem implicar na liberação de hemocomponentes com tipagem/caracterização imuno-hematológica equivocada levando a transfusão de produtos incompatíveis ocasionando graves quadros clínicos ao paciente e mesmo o óbito.
- Cabe ainda ressaltar o impacto dos testes realizados pelos serviços de hemoterapia na saúde pública – o Ministério da Saúde estima que foram realizadas 3.637.000 coletas de sangue e 3.127.000 transfusões sanguíneas no Brasil no ano de 2012. Considerando que os reagentes imuno-hematológicos são utilizados tanto para triagem laboratorial desses doadores, quanto para os testes pré-transfusionais, foram realizados no período mencionado aproximadamente 6.500.000 testes imuno-hematológicos.
 - i. Ademais, aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil aplicam-se as normas vigentes de tecnovigilância. Ao detentor do registro é incumbido o recebimento e documentação de informações referentes a queixas técnicas, eventos adversos, situações de séria ameaça à saúde pública, falsificações, alertas e ações de campo relacionadas a produtos registrados em seu nome. Essas informações relativas às queixas técnicas e demais situações mencionada acima devem ser investigadas e notificadas, e os registros devem estar atualizados e devidamente arquivados. Ainda, deve ser apresentada ao notificador a conclusão da investigação.



4) Torna-se relevante resgatar os critérios internacionais que versam sobre o tema de produção e uso de reagentes para diagnóstico *in vitro*, com a finalidade de embasar o posicionamento a ser apresentado.

a. A *Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices* apresenta as especificações comuns a serem atendidas pelos estados-membros da União Europeia no quesito dispositivo *in vitro* para diagnóstico médico. A referida diretiva inclui no conceito de dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* os reagentes para análise de sangue e tecidos doados com objetivo de determinar a segurança e compatibilidade com potenciais receptores. Assim, em consistência com o previsto no regulamento sanitário brasileiro vigente, enquadram-se na definição de dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* os reagentes utilizados para os testes imuno-hematológicos em serviços de hemoterapia. Cabem as seguintes colocações sobre a diretiva em questão:

1. Para os dispositivos neste escopo, aplica-se a declaração CE (“CE Mark”). Esta declaração é o procedimento através do qual o fabricante ou o seu mandatário assegura e declara que os produtos em questão são conformes com as disposições da diretiva que lhes são aplicáveis, o que equivale ao registro sanitário ou sua forma simplificada (cadastro) no Brasil;
2. Os dispositivos para diagnóstico *in vitro* são categorizados em quatro classes, em ordem crescente de risco perceptível. No grupo de maior risco perceptível enquadram-se os reagentes ou produtos para determinação do sistema ABO, Rhesus (C, c, D, E, e) e Kell. A seguir na escala de risco, há a inclusão de reagentes para a determinação dos grupos sanguíneos Duffy e Kidd. Essa classificação corrobora o entendimento de risco utilizado no escopo da RDC 36/2015;
3. A referida diretiva não regulamenta os reagentes produzidos *in house*.

b. O *Guidance on the In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive 98/79/EC*, emanado pela MHRA – *Regulating Medicines and Medical Devices*, agência reguladora do Reino Unido, internaliza os requisitos da Diretiva 98/79, no que tange à classificação e às exigências para os dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*. Assim como ocorre no Brasil, a regulamentação específica estabelecida pela MHRA na área de sangue no Reino Unido - *Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments* – preconiza que somente reagentes e materiais de fornecedores aprovados, que atendam aos requisitos regulatórios da Diretiva 98/79/EC, devem ser utilizados em estabelecimentos de sangue.



c. Ainda, no âmbito da hemoterapia, o *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom 8th Edition 2013* coloca que todos os reagentes usados para determinar o grupo de células vermelhas humanas e para detectar anticorpos relacionados devem atender à Diretiva 98/79/EC do Parlamento e do Conselho Europeu, de 27 de outubro de 1998, que se refere aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*. Dessa forma, os reagentes utilizados nos serviços de hemoterapia devem seguir a Diretiva 98/79/EC; considerando que esta diretiva não alberga os reagentes produzidos pelo próprio serviço (*in house*), os reagentes utilizados nos serviços de hemoterapia não estão contemplados pela possibilidade de produção *in house*.

d. O *Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002*, lei federal australiana, traz a classificação dos dispositivos para diagnóstico *in vitro*. Para a detecção de antígenos de células vermelhas sanguíneas, anticorpos e tipagem de demais células, aplica-se o seguinte:

1. O reagente pertence à classe IV se for destinado à detecção de marcadores dos grupos sanguíneos ABO, Rh, Kell, Kidd e Duffy;
2. São da classe III os demais reagentes utilizados para detectar marcador biológico com finalidade de acessar compatibilidade imunológica de sangue e hemocomponentes para transfusão.

e. O documento australiano emanado pela agência reguladora *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, nominalmente o *Australian Code of Good Manufacturing Practice for human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products, Version 1.0 April 2013*, dispõe que todos os materiais, que podem afetar a qualidade e segurança do produto, devem ser controlados e atender as especificações definidas. Coloca-se também que o nível de controle aplicável a cada material deve refletir o seu uso e o risco potencial do produto. Quanto aos reagentes, é disposto que devem ter qualidade apropriada e atender ao propósito de uso.

f. Segundo o *The regulatory requirements for in house IVDs in Australia Version 1.0, January 2012 (under review)*, os laboratórios que produzem dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (cuja definição inclui os reagentes utilizados em imuno-hematologia) devem atender aos quesitos regulatórios para subsidiar legalmente seus produtos. No escopo dos dispositivos para diagnóstico *in vitro*, aqueles *in house* representam um grupo particular desses dispositivos. Seguem abaixo relevantes ponderações feitas pelo supracitado documento:

1. Dispositivos para diagnóstico *in vitro* comerciais e *in house* são regulados de uma maneira similar;
2. Dependendo da classe dos dispositivos para diagnóstico *in vitro*, diferentes processos precisam ser seguidos;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3. O órgão governamental *National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC)* estipula padrões que formam a base dos requisitos regulatórios que o TGA exige para os dispositivos médicos das classes 1-3 produzidos *in house* para diagnóstico *in vitro*, para fins de cadastro junto ao órgão regulatório competente. Tratam-se de padrões relacionados à qualidade, à segurança e à *performance* desses produtos. Os laboratórios devem manter acreditação neste órgão como um laboratório de testes médicos. Os critérios estabelecidos pela NPAAC são, dentre outros, relacionados ao desenho, desempenho analítico, validação científica, *performance* e utilidade clínica, análise estatística multivariada e monitoramento de efeitos adversos, sendo, desta forma, tão extensivos e rigorosos quanto os presentes na RDC 36/2015;
 4. Os laboratórios produtores de dispositivos *in house* para diagnóstico *in vitro* que sejam classificados na classe 4 serão submetidos ao mesmo nível de controle regulatório, pela TGA, aplicável aos produtos correspondentes comerciais – no caso, o registro. Um dispositivo é considerado Classe IV se for destinado a detectar os marcadores relacionados ao Sistema ABO, Sistema Rh, Sistema Kell, Sistema Kidd e Sistema Duffy.
- Apesar da previsão discutida anteriormente, há delimitação de quais dispositivos para diagnóstico *in vitro* podem ser produzidos *in house*. Assim, o dispositivo deve:
 - a. Ser considerado um dispositivo para diagnóstico *in vitro* cujo projeto e produção foram completamente desenhados e desenvolvidos pelo próprio laboratório;
 - b. Ser desenvolvido ou modificado a partir de uma fonte difundida, divulgada (literatura científica, produtos *in house* manufaturados por outros laboratórios, a partir das especificações de projeto de outras fontes);
 - c. Ser usado para um propósito diferente daquele atribuído pelo produtor.
 - g. A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários determina critérios para produtos sanitários para diagnóstico *in vitro* (Decreto 1662/2000). Na abrangência deste decreto incluem-se os reagentes imunohematológicos. De forma semelhante como é colocado por outros documentos analisados neste parecer, os reagentes para determinação dos grupos sanguíneos do Sistema ABO, Rh e Kell são reagentes cujo erro em um diagnóstico pode ter consequências graves, não só para os indivíduos cujas amostras se analisam, mas também para a coletividade. Ainda, o Decreto Real 1088/2005 da Espanha, que estabelece os requisitos técnicos e condicionantes



mínimas da doação de sangue e dos centros e serviços de transfusão, coloca em seu Anexo III que os reagentes empregados nas técnicas para verificação das doações de sangue total e componentes sanguíneos deverão cumprir a normativa sanitária nacional. No caso, aplica-se o Decreto 1662/2000 que dispõe sobre produtos sanitários para diagnóstico *in vitro*, decreto este que não prevê explicitamente a produção e uso de reagentes *in house*.

h. O regulamento canadense na área de sangue, emanado pelo *Health Canada*, prevê que quando se realizar a testagem de sangue total (autólogo ou não), o estabelecimento deverá utilizar dispositivos médicos que sejam licenciados sob a Regulação de Dispositivos Médicos, para os propósitos de diagnóstico e triagem de doadores. A regulamentação de dispositivos médicos, por sua vez, classifica como Classe IV os dispositivos para diagnóstico *in vitro* que são usados para tipagem sanguínea para assegurar a compatibilidade imunológica do sangue e componentes sanguíneos para transfusão.

5) As análises dos regulamentos nacionais e dos documentos emanados por agências reguladoras de outros países, bem como as demandas detectadas pela GSTCO/GGMED/DIARE/Anvisa, permitem as seguintes ponderações:

a. A Lei 10205/2001 em seu Art.6º é categórica ao afirmar que os reagentes utilizados para cumprimento das Normas Técnicas em serviços de hemoterapia devem ser registrados ou autorizados pelo Órgão de Vigilância Sanitária competente do Ministério da Saúde, no caso, a Anvisa;

b. Já existe regulamento aplicável para produção de reagentes imuno-hematológicos visando à regularização junto à Anvisa, na forma da RDC 36/2015, por meio dos mecanismos de cadastro e registro sanitário. A autorização que trata a RDC 34/2014 refere-se aos dispositivos disponíveis no processo regulatório da Anvisa para os produtos de diagnósticos *in vitro*, no caso, cadastro ou registro sanitário. Como se trata de reagentes imuno-hematológicos classificados em III ou IV estabelece-se o registro sanitário como mecanismo de autorização regido pelo regulamento específico RDC 36/2015.

c. A classe de risco mundialmente atribuída aos reagentes imuno-hematológicos reflete a alta relevância de mecanismos rigorosos e robustos de controle sanitário;

d. Quanto aos pleitos dos serviços de hemoterapia para produção de reagentes imuno-hematológicos enquadrados nas classes de I a IV, cuja regularização está disciplinada na RDC 36/2015, não se mostra razoável que a autoridade sanitária permita a produção (*in house*) e utilização de produtos equivalentes que atendam a critérios sanitários distintos para sua regularização;

e. A equipe técnica da GSTCO entende como inviável a elaboração de um regulamento para viabilizar a produção *in house* dos reagentes imuno-hematológicos pertencentes às classes I a IV, uma vez que não há justificativa



técnica que suporte a possibilidade de flexibilização de requisitos sanitários já previstos na RDC 36/2015;

f. Remanesce a necessidade de discutir e definir quais produtos poderão ser enquadrados como “reagentes imuno-hematológicos *in house*” (aqueles não categorizados de I a IV, na forma da RDC 36/2015) bem como de se avaliar quais critérios são aplicáveis para a produção nesses casos, com vistas a garantir controle sanitário requerido. Enquadram-se nesse cenário os reagentes complementares de uso laboratorial geral, os reagentes que não estão disponíveis comercialmente e os reagentes cujos resultados dos testes agregam informações à investigação imuno-hematológica de um paciente ou que potencialmente aprimoram a caracterização de um hemocomponente, com vistas a promover maior segurança transfusional.

Brasília, 3 de junho de 2016

Bruna Malacarne

BRUNA MALACARNE
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária
GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA

Hérica Nunes e Sousa

HÉRIKA NUNES E SOUSA
Técnica em Regulação e Vigilância Sanitária
GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA

João Batista da Silva Júnior

JOÃO BATISTA DA SILVA JÚNIOR
Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos
GSTCO/GGPBS/DIARE/ANVISA

Brasília, 6 / 6 / 2016

De acordo, aprovo a Nota Técnica e solicito o encaminhamento aos interessados.

Patrícia Ferrari Andreotti

PATRÍCIA FERRARI ANDREOTTI
Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
GGMED/DIARE/ANVISA



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Referências

1. BRASIL. Lei nº 5.991, de 15 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências.
2. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro, de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.
3. BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
4. BRASIL. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.712, de 12 de novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 16, de 28 de março de 2013. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso *In Vitro* e dá outras providências.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de Informação, Sangue e Hemoderivados. 7ª Edição. 2014.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 28 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil.
12. EUROPEAN UNION. *Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council, of 27 October 1998, on in vitro diagnostic medical devices.*
13. UNITED KINGDOM. MHRA: *Regulating Medicines and Medical Devices. Guidance on the In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive 98/79/EC.*
14. EUROPEAN UNION. *Directive 2005/62/EC, of 30 September 2005, implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments.*
15. UNITED KINGDOM. *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 8th Edition. 2013.*
16. AUSTRALIA. *Statutory Rules nº 236,2002. Therapeutic Goods (Medical Devices). Compilation nº 29, of 14 November 2015.*
17. AUSTRALIA. TGA: *Health Safety Regulation. Australian Code of Good Manufacturing Practice for human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products. Version 1.0. April 2013.*
18. AUSTRALIA. TGA: *Health Safety Regulation. The Regulatory Requirements for in house IVDs in Australia. Version 1.0. January 2012.*



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

19. AUSTRALIA. *National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Third Edition 2014.*
20. AUSTRALIA. TGA: *Health Safety Regulation. Classification of IVD Medical Devices (under review). Version 1.1. November 2011.*
21. ESPAÑA. *Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre de 2000. Sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro".*
22. ESPAÑA. *Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre de 2005. Por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.*
23. CANADA. *Minister of Justice. Blood Regulations. SOR/2013-178, of 10 september 2015.*
24. BRASIL. *Código Penal. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940.*
25. BRASIL. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 3, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre os critérios para o agrupamento em família de produtos para a saúde.*

