

RELATÓRIO DE WORKSHOP

**"Paradigmas para a
Regulação de Produtos
Derivados de Células e Tecidos
Humanos"**

Data do evento: 30 de junho, 1º e 2 de julho de 2010

Local: ANVISA

Brasília

20/09/2010

Coordenação

Gerência de Células Tecidos e Órgãos – GETOR/GGSTO/DIDBB

Objetivo do evento

Promover a reflexão e o debate sobre os caminhos para o processo de regulação no Brasil das pesquisas clínicas com terapias celulares e com produtos derivados de células e tecidos.

Participantes

Participaram cerca de cem pessoas incluindo servidores da Anvisa (GGSTO, GGMED, GGTPS, GGTES), do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde (SCITIE, CGSNT, CONEP) além de pesquisadores da Rede Nacional de Tecnologia Celular, da BrasilCord, entre outros.

Como painelistas, foram convidados:

Reinaldo Guimarães, Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde;

Antonio Carlos Campos de Carvalho, Coordenador da Rede Brasileira de Tecnologia Celular – RBTC;

Johann Kurz, da *Pharmaceuticals and Medical Devices* do Ministério da Saúde da Áustria;

Ilona G. Reischl, da *Austrian Medicines and Medical Devices Agency* AGES – PharmMed da Áustria;

Deborah Hursh do *Center for Biologics Evaluation and Research – Food and Drug Administration* – FDA dos Estados Unidos da América;

Resumo do primeiro dia (30/06/2010)

Abertura

O Diretor-Presidente da Anvisa, Sr. Dirceu Raposo de Mello, expressou a sua expectativa para que o evento proporcionasse uma reflexão para a Anvisa, na sua atuação da regulação do tema em questão. Destacou que a Anvisa tem papel importante no desenvolvimento científico e tecnológico do país na área de produtos para a saúde e que este desenvolvimento não pode ser em detrimento das questões éticas e da avaliação adequada dos riscos que envolvem as pesquisas com novos produtos.

I - Painel “Políticas nacionais para o desenvolvimento de tecnologias em células e tecidos”

O Sr. Reinaldo Guimarães apresentou a estrutura normativa sobre células-tronco no Brasil, nos aspectos éticos e sanitários. Apresentou também como o governo federal tem fomentado projetos de pesquisas na área desde 2004. Destacou que o investimento público para pesquisa com terapias celulares já alcançou 65 milhões de Reais (40 milhões de Dólares) com recursos oriundos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência Tecnologia e Ministério da Educação. A maioria dos projetos apresentados em 2008 (95%) ainda trata de temas de pesquisa pré-clínica ou pesquisa básica.

Reinaldo apontou como fragilidade a inexistência de uma Lei Federal que defina regras mais claras para as pesquisas clínicas com células-tronco e a sua utilização sob a forma de produtos para terapia celular.

Reinaldo ressaltou que devem ser considerados três aspectos regulatórios, que estão imbricados, mas que devem ser exercidos de forma independente:

- 1) regulação ética – por meio do sistema CEP–CONEP – para defender os sujeitos das pesquisas;
- 2) regulação sanitária – por meio do SNVS – para defender os direitos da população e tratar dos registros comerciais dos produtos derivados das pesquisas (*comodities*). Neste aspecto, é um ponto nodal a discussão do registro de linhagens celulares ou a regulação de bioprodutos;
- 3) regulação científica – atualmente exercida por pares (*peer review*) - que deve avaliar as pesquisa do ponto de vista de metodologia científica.

A seguir, o Sr. Antonio Carlos Campos de Carvalho, Coordenador da Rede Brasileira de Tecnologia Celular – RBTC - apresentou a composição atual da Rede, que conta com oito Centros de Tecnologia Celular (CTC) e 52 grupos que desenvolvem pesquisas com células-tronco. Ele apontou que um enorme desafio para a Rede e para os CTC é que a maioria destes laboratórios tem experiência principalmente em pesquisa básica, e não são qualificados para aplicar Boas Práticas de Fabricação (GMP), que são necessárias para o desenvolvimento de produtos para saúde.

Antonio Carlos avalia que, apesar do avanço da pesquisa clínica no Brasil, é preciso evoluir para pesquisas com células mais especializadas, tais como células monoclonais, mesenquimais, cardíacas e pluripotentes induzidas.

Durante o debate, destacam-se as seguintes participações:

- a) Sra. Mari Cleide Sagayar – USP/SP – mostrou preocupação em como enfrentar as inconsistências da regulação ética/sanitária/científica se forem tratadas de forma independente.
- b) Sr. Luiz Roberto Bouzas – coordenador da BRASILCORD/INCA/MS – apontou que tem se estabelecido uma dicotomia entre a terapia celular e transplante convencional de medula óssea que deve ser revista no desenvolvimento das políticas e da regulação. Relatou que o INCA tem boa experiência na área de transplantes e que o INCA poderia trabalhar em conjunto com a RNTC.
- c) Sr. Antonio Carlos concordou com Sr. Bouzas e destacou que a RBTC e a Brasilcord devem unificar as ações. A RNTC tem um projeto de células-tronco e câncer. Destacou ainda que a rede é aberta e que os CTC são mais complexos que serviços de hemoterapia. Os CTC têm nível de controle maior.
- d) Sr. Reinaldo opinou que a ANVISA deve construir marcos regulatórios que respeitem as diferentes competências de regulação e que a população não pode ser colocada em risco. Frisou também que a abordagem do Bouzas é absolutamente correta e que a proposta do Sr.

Antonio Carlos é muito pertinente. A Rede é aberta e o conhecimento tem que ser desenvolvido em conjunto. Propôs um seminário conjunto Brasilcord-RBTC.

- e) Sra. Rosana Nothen – Coordenadora da CGSNT/MS - manifestou sua preocupação e a premente necessidade de compatibilização da área de Terapia Celular com a Lei dos Transplantes. Defende um marco regulatório forte e uma discussão sobre como a pesquisa aplicada deve ser olhada do ponto de vista regulatório. Falou ainda sobre a dificuldade do controle dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical para Uso Autólogo e a importância de se discutir uma Lei sobre os bancos autólogos.
- f) Sr. Antonio Carlos concluiu que é preciso lidar com diferentes níveis de desafios regulatórios, por exemplo: uso autólogo vs uso alogênico; o conceito de “produto derivado de células”, passível de registro; citou como exemplo dois produtos registrados nos Estados Unidos: um produto derivado de células pluripotentes e outro de células mesenquimais (multipotentes).
- g) Sr. Reinaldo ressaltou que a ANVISA promove este debate em momento muito oportuno. Assumiu o compromisso de dar continuidade às propostas que permitam avançar na regulação. Cita a participação da RNTC na cooperação com a Argentina e o Seminário de Cooperação Científica Brasil-Cuba, no Rio de Janeiro, em 15 e 16 de julho, que abordará este tema, com a participação da SCITIE/MS e ANVISA. Encerrou o painel reafirmando a importância do olhar para as três dimensões (ética, científica e sanitária), para as diferentes abordagens regulatórias para terapias para uso autólogo e alogênico, para as definições do que vêm a ser um serviço, um procedimento, um método terapêutico e o que é pesquisa clínica para que o marco regulatório não provoque dúvidas na sociedade.

II – Palestra: aspectos regulatórios de sangue, tecidos e células na União Européia

Johann Kurz apresentou a organização do Ministério da Saúde da Áustria e discorreu sobre o novo Tratado de Lisboa de 1/12/2009 que no título XIV – Saúde Pública, Artigo 168 estabelece que:

- a) Devem ser assegurados elevados padrões de qualidade e segurança de órgãos, substâncias de origem humana, sangue e hemoderivados. Estas medidas não devem impedir que cada Estado Membro mantenha ou introduza medidas de proteção mais restritivas.
- b) Medidas no campo de produtos veterinários e fitoterápicos, que têm como objetivo direto a proteção da saúde pública.
- c) Medidas estabelecendo elevados padrões de qualidade e segurança para medicamentos (*medicinal products*) e produtos para uso médico (*devices for medical use*).

Apresentou ainda os dispositivos legais sobre tecidos e destacou que são semelhantes aos do sangue e componentes.

Destacou que as Regulamentações de Produtos Médicos de Terapias Avançadas (PMTA) incluem a distinção entre Pessoa Responsável e Pessoa Qualificada. Distingue ainda células e tecidos minimamente manipulados de substancialmente manipulados. No caso de produtos substancialmente manipulados, a regulação utilizada é a de medicamentos e de farmacovigilância.

São considerados produtos minimamente manipulados aqueles que sofreram os seguintes processos: corte, trituração, moldagem, centrifugação, imersão em soluções antibióticas ou antimicrobianas, esterilização, irradiação, separação, concentração ou purificação de células, filtração, liofilização e congelamento, criopreservação e vitrificação.

Qualquer outro processo não incluído nesta lista configura manipulação substancial.

Além disso, as células ou tecidos usados para função diferente da função original são considerados como terapia avançada. Exp.: Uso de membrana amniótica como curativo ocular.

Há necessidade de emissão de licenças diferentes para Banco de Tecidos e para Produção de Produtos de Terapia Avançada.

Com relação ao registro dos produtos substancialmente manipulados, as Diretivas prevêem que produtos que já estão no mercado, sob as leis nacionais, e que não obedeceram ao disposto nas Diretrizes atuais, devem se regularizar até 2012 ou 2013.

Na União Européia, existe apenas um produto com registro aprovado até o momento.

A exigência de GMP para os estabelecimentos de Produção de Produtos de Terapia Avançada tem levado a uma tendência de exigir GMP em bancos de tecidos. Estudos mostram que córneas produzidas em condições GMP produzem menos eventos adversos.

III – Palestra: pesquisa clínica com produtos derivados de células e tecidos humanos: experiência e regulação

Ilona G. Reischl apresentou a AGES/PharmMed e em seguida uma breve discussão sobre as diferenças entre o sistema regulatório da Europa vs. EEUU. Destacou que as decisões da EMA são decisões dos Estados Membro. Sobre os Produtos Médicos de Terapias Avançadas (PMTA), a União Européia (UE) considera aspectos de segurança do paciente, independentemente da fase da pesquisa (Fase I a Fase III). Existe um Comitê para Terapias Avançadas (CAT) para avaliação conjunta das pesquisas e dos produtos. A classificação do CAT é baseada no enfoque de risco. Quanto maior o risco inerente ao produto, mais controle deve ser exigido. Para alguns produtos pode ser exigido GMP desde a fase I de pesquisa clínica. Na UE o único PMTA registrado é o ChondroCelect. Destacou que há muita pressão sobre a EMA para a aprovação do registro de PMTA. O desenvolvimento de produtos requer uma estreita interação entre os reguladores e os desenvolvedores de produtos. Levantou ainda preocupações em relação à oncogenicidade de produtos

celulares e a ausência de notificação de eventos adversos dos produtos que estão no mercado dos Estados Membros.

Em relação à pesquisa clínica, destacou que o médico tem liberdade para usar tratamento empírico em um paciente. No caso de uso hospitalar de um produto de forma excepcional o produto não pode sair do Estado Membro. Ressalta ainda a necessidade de um sistema de aconselhamento científico na UE para esse tema.

IV – Palestra: perspectiva industrial de produtos derivados de células e tecidos humanos: desafios para a regulação

Deborah Hursh apresentou aspectos sobre a abordagem dos EEUU para a Regulação de Produtos Médicos e a estrutura regulatória geral nos EEUU. Existe um Escritório de Terapias com Células, Tecidos e Genes no FDA destacando que este escritório regula produtos e não processos. A tendência é que as exigências para produtos alogênicos sejam maiores do que para produtos autólogos. No processo de registro, há solicitação para que as empresas contem a “história de cada tipo de célula” utilizada no PMTA. Para a liberação final para o mercado há uma audiência pública para debater com a sociedade. Para o desenvolvimento inicial de produtos (Fases I e II) não é requerida GMP para o produtor, mas é mencionada, na norma, a indicação de “espírito” de GMP para as fases iniciais. Um importante desafio para o desenvolvimento de produtos está na dificuldade de estabelecer a potência dos PMTA.

1º de julho de 2010

Após o primeiro dia de palestras e painéis, o workshop se encaminhou para discussão em grupos.

Tópicos discutidos:

- a) Requisitos da qualidade de produtos derivados de células e tecidos humanos

J. Kurz citou que a Áustria levou 15 anos para implantar GMP em estabelecimentos de produção de tecidos. Uma estratégia é usar o termo Boas Práticas, excluindo o “Fabricação” para demonstrar que não se trata de um processo comum de fabricação de um produto médico. Na Áustria, há 15 inspetores, nível GMP, para todo o país e a prioridade a segurança dos tecidos nos aspectos das doenças transmissíveis. Os participantes debateram sobre a necessidade de conhecimento técnico do inspetor sobre o produto para poder realizar uma boa inspeção. Kurz opinou que há uma diferença na qualificação dos inspetores em relação a fazer inspeção de sistema de produção e inspeção de produtos. Para inspeção em sistemas de produção, não são essenciais os conhecimentos técnicos sobre o produto. Contudo, para a inspeção direcionada ao produto, é imprescindível o conhecimento no mesmo nível dos responsáveis técnicos daquele produto: Destacou: “Você vê o que você conhece”. Ele afirmou a necessidade de um bom conhecimento do sistema de produção associado ao conhecimento do produto para um controle de excelência. Perguntado sobre a classificação dos ambientes de produção de um

estabelecimento de PMTA, comentou que o ambiente de processamento deve ser classificado como Classe A e é circundado por um Classe B.

b) Terapias Celulares Avançadas: pesquisa clínica e requisitos sanitários

Novamente se destacou nos debates a diferença entre a regulação americana e europeia sobre pesquisa clínica fase I: nos EEUU não exigido GMP e na União Europeia - UE, sim. Foi apontado que na UE o prazo para autorização de pesquisas com terapias celulares é de 60 dias e na Áustria, o “Conselho de Ética” tem demorado 34 dias para aprovação. Os aspectos relacionados à potência dos PMTA devem ser realizados em testes anteriores à etapa de pesquisa clínica.

Discutiu-se que há uma proposta na UE de que, para produtos derivados de células-tronco seja estabelecido regulamento para combinar fases I e II, associando as avaliações de qualidade e segurança com a de eficácia.

Os principais problemas relatados nas pesquisas clínicas foram a qualidade das pesquisas que apresentam problemas nos modelos pré-clínicos; o estabelecimento da dose inicial; a definição das indicações de uso; a detecção de eventos adversos; os parâmetros críticos do produto.

c) Requisitos para registro de produtos derivados de células e tecidos humanos

Foi apresentado que os requisitos para registro de ATMP são os mesmos daqueles para produtos biológicos. A rastreabilidade e a necessidade de seguimento prolongado dos usuários para produtos com células proliferativas são essenciais. Para o registro, devem ser avaliados os parâmetros críticos do produto: Ex.: produção de enzimas e regeneração miocárdica. “Surrogate parameters”

As especificações têm que ser estabelecidas na Fase I: viabilidade e identidade. Exp.: produto derivado de condrócitos registrados para uso no joelho não pode ser usado na articulação do ombro. Há as exceções para o chamado “uso hospitalar”.

2 de julho de 2010

a) Reunião de técnicos da GETOR/ANVISA com Jonhan Kurz

Nesta reunião foi apresentado o modelo de capacitação para inspeção em Bancos de Células e Tecidos com foco em qualidade e risco sanitário. O projeto tem o nome EUSTITE – European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments – Inspection, Vigilance & Surveillance. Trata-se de um curso a distância com um momento presencial (40 horas) ao final do curso para uma atividade prática. Foram apresentados os resultados do EUSTITE, a metodologia detalhada que é utilizada. O Sr. Kurz disponibilizou o acesso ao site e aos grupos de discussão dos ex-alunos para os técnicos da GETOR.

b) Reunião de técnicos da Gerência-Geral de Medicamentos e Gerência-Geral de Inspeção com Deborah Hursh.

Assunto: Regulamentação de pesquisa clínica em terapias com produtos derivados de células humanas.

A senhora Deborah Hursh apresentou que o avanço científico nessa área foi muito rápido e os Estados Unidos e países da Europa ainda estão discutindo o assunto e em fase inicial na elaboração de regulamentação. Na maioria das vezes, a avaliação das pesquisas é feita caso a caso, dependendo das características específicas de cada produto. Como o universo relacionado a esses produtos é muito amplo, torna-se difícil estabelecer regras que se apliquem a todos, em caráter generalista. No entanto, podem ser estabelecidos os requisitos mínimos para garantia da qualidade, segurança e eficácia dos produtos derivados de células e tecidos humanos. Nos EUA e Europa, os produtos são registrados como produtos biológicos, levando-se em consideração suas especificidades, como a rastreabilidade entre doador e receptor e o tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos clínicos, que deve ser superior em comparação aos demais produtos biológicos.

Considerações finais

O evento “Paradigmas na Regulação de produtos Derivados de Células e Tecidos Humanos” foi importante para a Anvisa conhecer o estado da arte na regulamentação de produtos derivados de células e tecidos humanos na Europa e Estados Unidos.

As pesquisas com esses produtos estão em fase avançada e, dessa forma, é urgente a necessidade de definirmos competências para o futuro registro desses produtos no Brasil, por parte da ANVISA. A partir dessa definição, as áreas poderão trabalhar juntas para elaborar guias e resoluções, com base na experiência de outros países, para a regulamentação de produtos derivados de células e tecidos humanos no Brasil, bem como dos estabelecimentos responsáveis pela produção das células e de seus produtos.

Contudo, é imperativo também se discutir no âmbito da sociedade brasileira o art. 199 da Constituição Federal que em seu parágrafo 4º estabelece:

§ 4º A Lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, sendo vedado todo tipo de comercialização (grifos nossos)

Até o momento, a Anvisa tem se negado a registrar produtos derivados de células humanas, entendendo que é vedada a comercialização.

Se houver um entendimento contrário, a Anvisa precisa se organizar para receber as demandas. Para a Coordenação de Pesquisa Clínica, no âmbito administrativo precisamos, a partir da definição de um produto investigacional que apresentar potencial para desenvolvimento, de acordo com

as fases tradicionais da pesquisa clínica (I, II, III ou IV), mostrar a necessidade da avaliação pela COPEM na modalidade “anuência em pesquisa clínica” , onde a coordenação faria a análise da estrutura metodológica do estudo com vistas ao desenho e questões aliadas às Boas Práticas Clínicas; os demais estudos clínicos envolvendo células e tecidos, mas sem impacto no registro sanitário precisariam ser notificados à ANVISA segundo uma categoria específica de “ Notificação em Pesquisa Clínica” conforme já se encontra previsto na RDC 39/08, ademais, poderíamos construir uma discussão com a GGSTO para o fomento de “guias “ conjuntos específicos para condução de ensaios clínicos envolvendo tais produtos visando o componente regulado pela GGSTO (bancos de armazenamento de tecidos e células) e o componente regulado pela Coordenação de pesquisa clínica (Boas práticas Clínicas) para orientar os pesquisadores na submissão regulatória dos ensaios clínicos.

Ficam, portanto, diversos questionamentos a serem respondidos:

- Produtos derivados de células e tecidos poderão receber autorização de comercialização no Brasil?
- Esses produtos seguirão os mesmos trâmites dos medicamentos biológicos?
- Qual(is) será(ao) o(s) órgão(s) responsável(is) pela aprovação dos procedimentos terapêuticos?
- Terapias celulares serão avaliadas como as pesquisas clínicas para produtos derivados de células?
- Qual(is) será(ao) o(s) órgão(s) competente(s) para avaliação das pesquisas de terapias celulares?
- O Vigipós de produtos derivados de células estará no escopo da farmacovigilância ou da biovigilância?

Encaminhamentos propostos:

A GETOR deve elaborar um plano de intervenção e apresentá-lo à Gerência Geral da GGSTO e seu Diretor supervisor para:

- a) delinear competências das diversas áreas da Anvisa que podem ser envolvidas no tema (GGSTO, NUVIG, GGMed, GGTPS, GGIMP, NUREM);
- b) preparar a construção do Comitê Interinstitucional para Avaliação de Terapias Celulares (CAT);
- c) organizar um seminário nacional para discussão dos questionamentos acima.

Em anexo: relatório dos convidados internacionais Johan Kurz e Ilona G. Reischl.

Report

Visit to ANVISA Brasilia June 30 to July 2, 2010

Following a meeting in Geneva, Switzerland at WHO Dr. Johann Kurz , Federal Ministry of Health, Austria, had been invited to Brasilia by ANVISA to present the situation related to Advanced Therapy Medicinal Products Regulation in the European Union. Additionally a member of CAT (Committee of Advanced Therapy) of the European Medicines Agency in London, responsible for suggesting an opinion on a marketing authorization of these products to the authorizing body of EMA, CHMP (Committee of Human Medicinal Products) was invited as well, Dr. Ilona Reischl, an alternate member of CAT representing Austria, BASG (Federal Office for Safety in Healthcare, AGES PharmMed). Deborah Hursh FDA (Food and Drug administration, USA) contributed to the meeting as well.

After the opening session I reported about the general legal provisions and the relation of the EU directives of blood, tissues, medical devices and the advanced therapy medicinal regulation and the impact of these provisions to import and marketing of the products in the EU. Discussions with the audience were clarifying issues. Simultaneous translation from English to Portuguese and vice versa of high quality was provided. Dr. Hursh and Dr. Reischl outlined the scientific requirements, differences and equalities for clinical trial- and marketing applications for advanced therapy medicinal products in USA and EU.

The three presentations formed the basis for interesting and lively discussions with work-shop character on the second day of the meeting.

On the last day the training of tissue inspectors was discussed. The EUSTITE project financed partially by EU Commission was presented. It was agreed that the existing EU forum for information exchange will be made accessible to ANVISA staff. E-mail addresses will be sent to Johann Kurz who will organize the access at the University of Applied Sciences in Vienna. ANVISA also applied for being collaborating partner of the new EUSTITE project applied for this year intending the continuation of the training for tissue inspectors. ANVISA staff will be able to attend the training on their own costs when free space will be available at the residential course.

The hospitality of ANVISA staff was exceptional and the quality of the meetings of high standard. The qualification of the staff and their appreciation of transmitted information were very good. The conference rooms and the technical support had a very high standard and contributed to the success of this meeting. Similar issues are faced by the Brazilian authority like in the EU and FDA. Therefore a collaboration will be most fruitful and to the benefit of patients in all countries involved in this discussion and establishing process.

Johann Kurz, PhD,
Head of Department Strategic Affairs, Blood, Tissue and Transplantation
Federal Ministry of Health, Austria

Wien, August 2010