



# Aspectos Regulatórios em **Produtos de Terapia Avançada**

**João Batista Silva Júnior, MSc.**

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada – GSTCO  
Gerência-Geral de Produtos Biológicos - GGBIO  
Segunda Diretoria/Anvisa

São Paulo/SP, 22 de setembro de 2022

## João Batista Silva Júnior

- Doutorando em Ciências Farmacêuticas (UnB)
- Mestre Saúde Coletiva (UnB)
- Farmacêutico-Bioquímico (UFOP/MG)
- Especialista em Vigilância Sanitária (Fiocruz)
- Especialista em Regulação em Hemoterapia e Transplantes (UNESP/SP)
- Especialista em Gestão (Hospital Sírio Libanes)
- Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - Anvisa (desde 2005)
- Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO) (desde 2016)





## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que **não possuo conflito de interesses** em divulgar ou utilizar indevidamente informações privilegiadas, obtidas durante o exercício do cargo público, seja em proveito próprio ou de terceiro, sendo todos os dados e as informações descritas nesta apresentação de interesse e domínio público.

**Lei nº 12.813, de 16 de maio de 2013**

## DECLARAÇÃO DE USO DE DADOS PESSOAIS

O tratamento do meu dado pessoal – **nome** - está permitido no âmbito desta apresentação desde que se mantenha vinculado à sua finalidade, boa-fé e ao interesse público, resguardados os direitos e os princípios legais.

**Lei. 13709/2018 – Lei LGPD.**



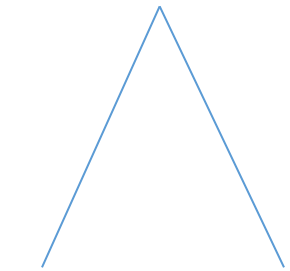
## O QUE VAMOS DISCUTIR HOJE...

- Introdução ao modelo regulatório brasileiro para produtos de terapia avançada
- Desafios

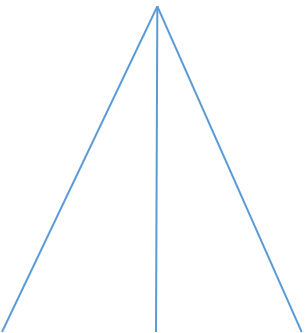


# SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

**ANVISA**



**VISA Estados**



**VISA Municípios**



**Medicamentos**

**Produtos Biológicos/Radiofármacos**

**Sangue, Tecidos, Células, Órgãos, Produtos de Terapias Avançadas**

**Dispositivos médicos**

**Alimentos**

**Serviços de saúde**

**Tabaco**

**Agrotóxicos**

**Saneantes**

**Cosméticos**

**Aeroporto, Porto, Fronteiras**

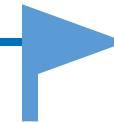
# PRODUTOS E SERVIÇOS SEGUROS, EFICAZES E DE QUALIDADE



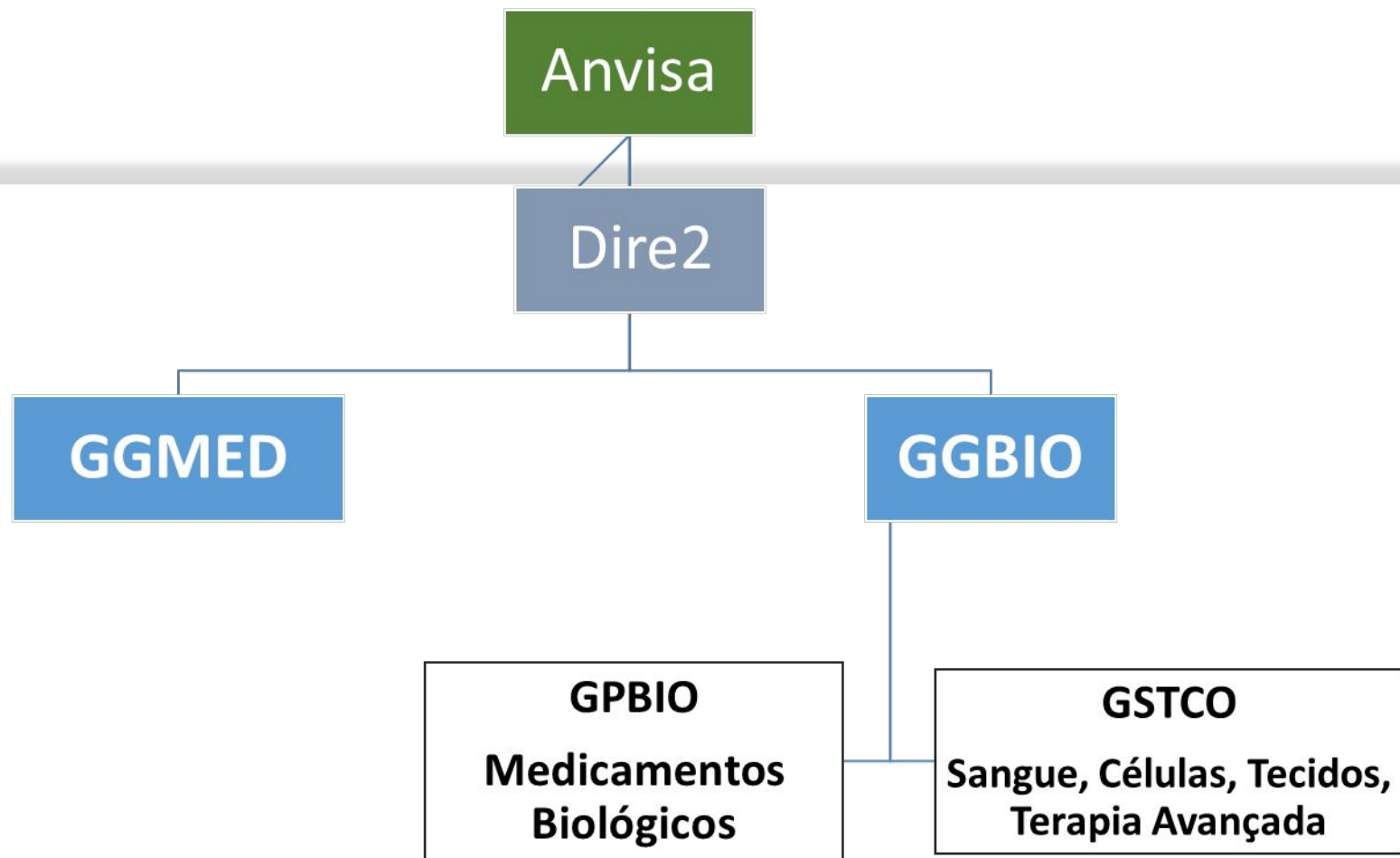
**RISCOS**



**BENEFÍCIOS**



**CIÊNCIA**



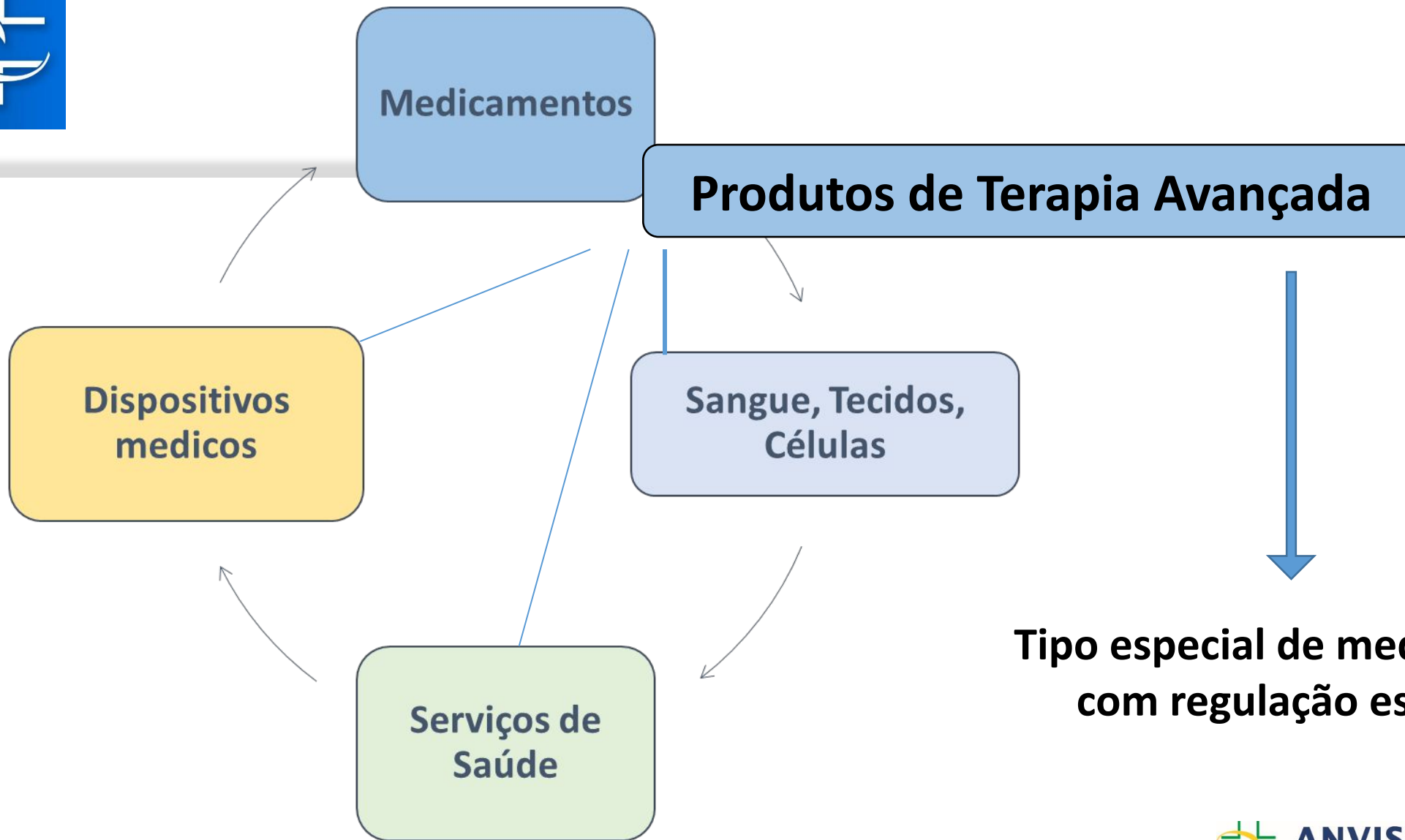


# PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA – PTA

“tipo especial de medicamentos”

- ✓ Terapia celular avançada
- ✓ Engenharia tecidual
- ✓ Terapia gênica *ex vivo* e Terapia gênica *in vivo*
- ✓ “*Produtos combinados*”







# Normas Aplicadas a Produtos de Terapia Avançada – PTA Brazil

## CF 88 – Vigilância Sanitária

### Leis Regulação de Medicamentos, Sangue, Tecidos, Células

#### No que couber:

**RDC ANVISA**– Requisitos gerais para Medicamentos

**RDC ANVISA** – Requisitos gerais para Sangue, Tecidos, Células

**RDC ANVISA** – Requisitos gerais para Serviços de Saúde

**RDC ANVISA** – Requisitos gerais para produtos para Saúde

**RDC 505/21 ANVISA**–Registro de Produtos de Terapia Avançada

**RDC 506/21 ANVISA**– Ensaio Clínicos com Produtos de Terapia Avançada

**RDC 508/21 ANVISA**– BPF de Células e Produtos de Terapia Avançada

\*em internalização do Anexo 2A PIC/s



## Produtos de Terapia Avançada Investigacionais Brasil 2018 - 2022

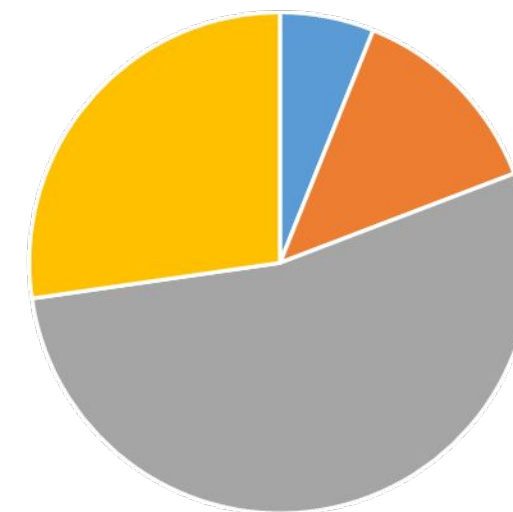
### 33 estudos avaliados pela Anvisa

- Mucopolissacaridose I e II
- Hemofilia A e B
- Doença de Fabry
- Gangliosidose GM 1
- Linfoma não Hodgkin
- Doença de Krabbe
- Covid-19

Tempo X (primeira análise) – 75 dias  
Tempo X (análise total Anvisa) – 124 dias  
Tempo X (análise total Patrocinador) – 78 dias  
  
Tempo X (aprovação final) - 202 dias

57% PTG

43% PTC



■ Fase 1 ■ Fase 2 ■ Fase 2/3 ■ Fase 3



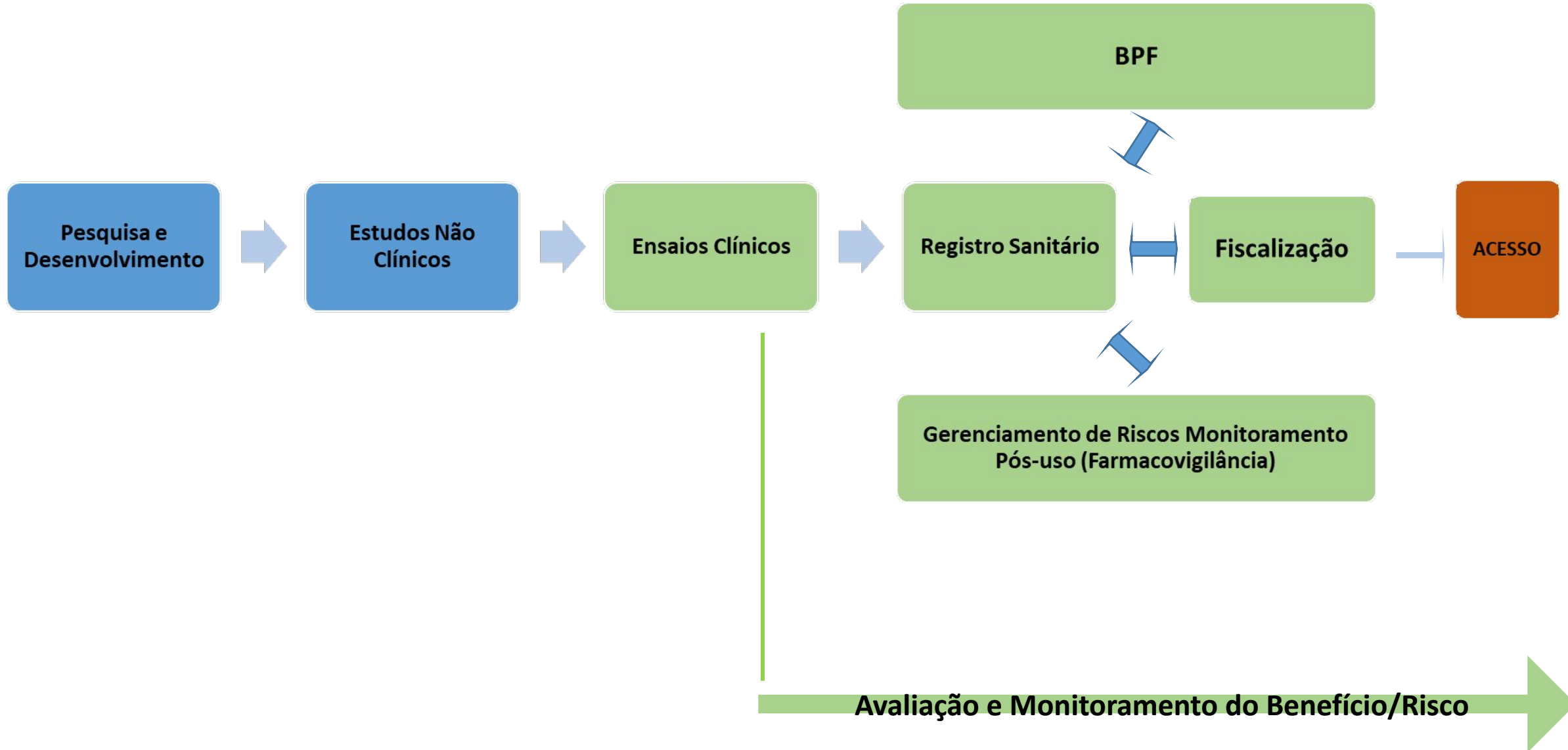
## Produtos de Terapia Avançadas Registrados Brasil 2020 - 2022

Produtos	Tipo	Indicação	Detentor Registro
Luxturna® (voretigeno neparvoveque)	PT Gênica <i>in vivo</i>	Distrofia da retina	Novartis
Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)	PT Gênica <i>in vivo</i>	AME	Novartis
Kymiriah® (tisagenlecleucel)	PT Gênica <i>ex vivo</i>	LLA e LDGCB	Novartis
Carvykti® (ciltacabtagene autoleucel)	PT Gênica <i>ex vivo</i>	Mieloma Múltiplo	Janssen-Cilag

**Tempo X: 164 dias**

**Fonte:** Portal da Anvisa - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados>

# DESENVOLVIMENTO, APROVAÇÃO, MONITORAMENTO - PTA



# REGISTRO SANITÁRIO DE PTA– RDC 505/2021



Registro Padrão/Ordinário

Registro Prioritário

**Avaliação Acelerada**

Registro sob Termo de Compromisso

**Avaliação Acelerada  
Obrigações Específicas**

provas adicionais comprobatórias de eficácia e segurança clínica e/ou monitoramento a longo prazo

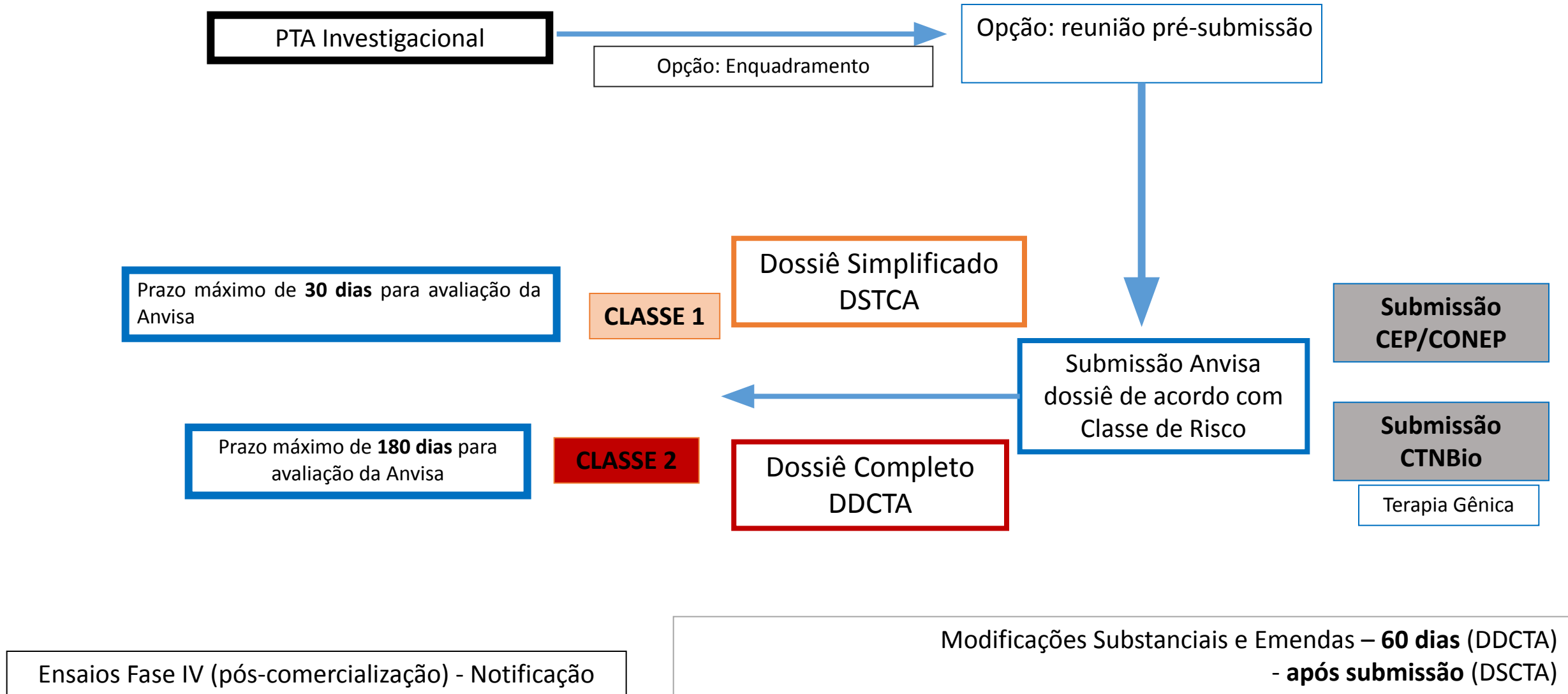
**Validade do Registro**

**5 - 10 anos**

Monitoramento do Registro sob condições

Anualmente

# ANUÊNCIA DE ENSAIOS CLÍNICOS– RDC 506/21





# BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

## Certificação BPF

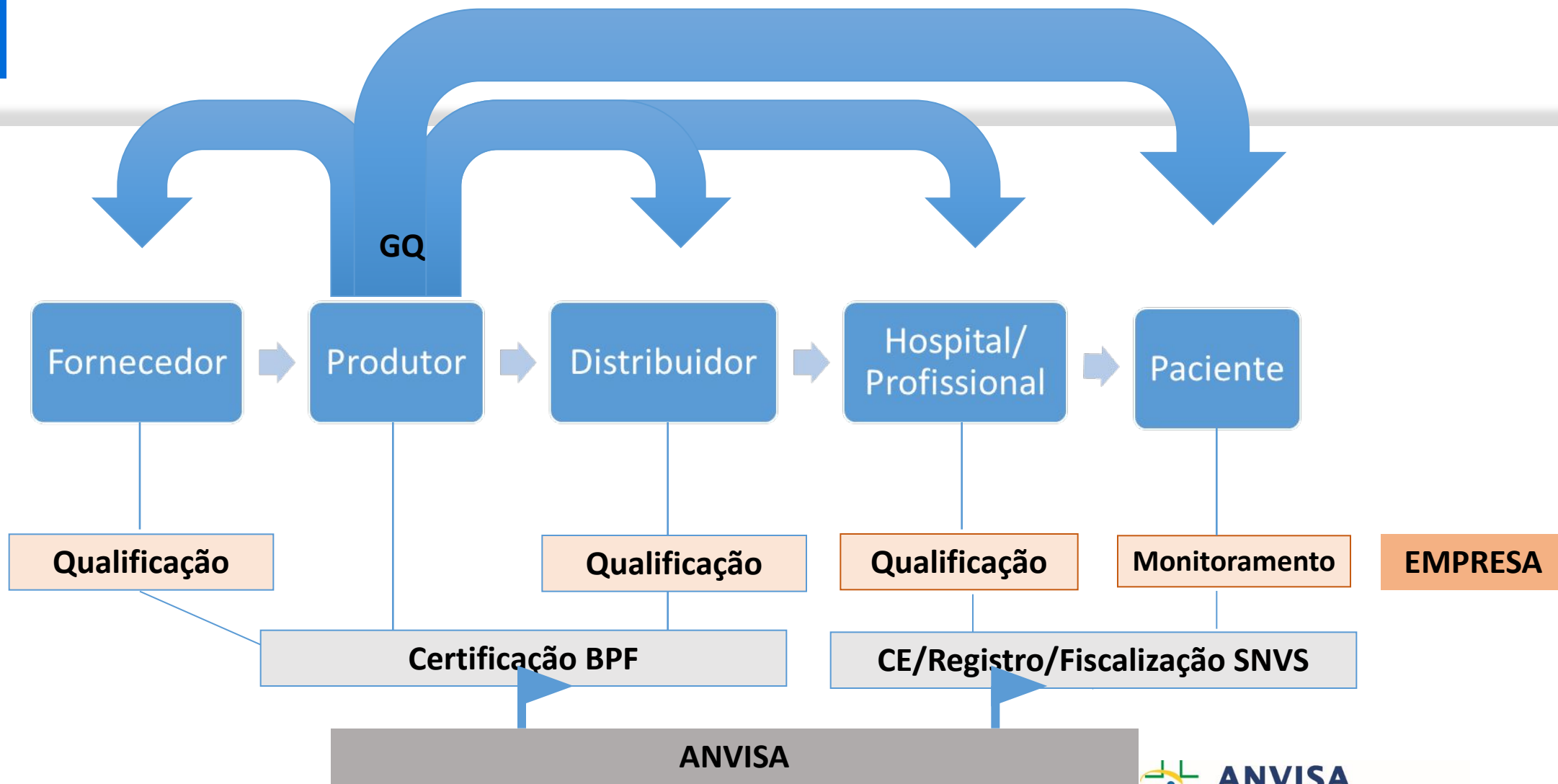
**RDC BPF de Medicamentos**  
**RDC BPF de Células (RDC 508/21)**  
**Ref. Técnica: Anexo 2ª PIC/s \***

- **Fabricantes do Componente Ativo (*Drug Substance*)**
- **Fabricantes do Produto Acabado**

- **Regra:** CBPF pela ANVISA

- **Decisão da Anvisa aceitar CBPF de Agências com similaridades de medidas e/ou acordos bilaterais**







## CARACTERÍSTICAS E DESAFIOS

- Doenças **sem alternativas terapêuticas**, condições clínicas complexas, pacientes pediátricos, **Doenças Raras**
- Evidências relevantes** e inequívocas desde os estágios iniciais (transição do desenvolvimento não clínico para o clínico)
- Estudos exploratórios, **desenhos combinados** (Fase 0, Fase I/II), estudos randomizados precoces
- Comparadores inexistentes** – História natural da doença – Observações intrapacientes
- Planejamento precoce e coleta de **dados a longo prazo** (eventos tardios – efeitos prolongados/permanentes)
- Novas preocupação de **segurança**: tumorigenicidade, mutagênese insercional, integração viral, interação célula/tecidos (enxerto ectópico), “*shedding*”, falta de especificidade gene-alvo (edição), efeito linhagem germinativa
- Riscos acrescidos na **administração do produto**: cirurgias, procedimentos invasivos e especializados



## CARACTERÍSTICAS E DESAFIOS

- Escassez de matérias-primas: **material limitado** para amostragem e análise;
- Prazo de validade curto e condições de armazenamento específicas (**criopreservação**);
- Elevado grau de **variabilidade** (devido à variabilidade em células/tecidos de diferentes doadores) a ter em conta em processos de produção consistentes: **comparabilidade e validação**;
- Desenvolvimento dinâmico, **processos contínuos**, tecnologia de **uso único**
- Caracterização do produto e **teste de potência**
- **Fabricação descentralizada**. Finalização do produto no local de aplicação (serviço de saúde)
- **Rastreabilidade** total (rastreabilidade bidirecional) para produtos baseados em tecidos e células humanos



## ✓ INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### **PORTAL ANVISA – TERAPIA AVANÇADA**

**<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>**

### **RENETA – Rede Nacional de Especialista em Terapia Avançada**

**<https://www.reneta.org.br/>**

**<https://www.youtube.com/channel/UC4bRJaWFY0V4UwkXuuAhKfA>**

**Câmara Técnica de Terapias Avançadas da  
Anvisa (CAT)**





Silva Junior, JB et al. **Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Volume 43, Supplement 2, 2021.

Gomes KLG, da Silva RE, Silva Junior JB, et al. **Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan.** Cytotherapy. 2022 Feb 26:S1465-3249(21)00857-4/

Garcia LAO, Takao MRM, Parca RM, Silva Junior JB. (2018). **Possibilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil.** Vigilância Sanitária Em Debate, 6(1), 6-14. <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1075>



# OBRIGADO!!!

**GERÊNCIA DE SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA – GSTCO  
GGBIO  
Segunda Diretoria  
ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

Telefone: 61 3462 6000

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)

**Anvisa Atende: 0800-642-9782**

[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)

