



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

Medicamentos

Produtos Biológicos/Radiofármacos

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

Dispositivos médicos

Alimentos

Serviços de saúde

Tabaco

Agrotóxicos

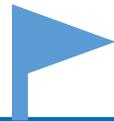
Saneantes

Cosméticos

Aeroporto, Porto, Fronteiras



PRODUTOS E SERVIÇOS SEGUROS, EFICAZES E DE QUALIDADE



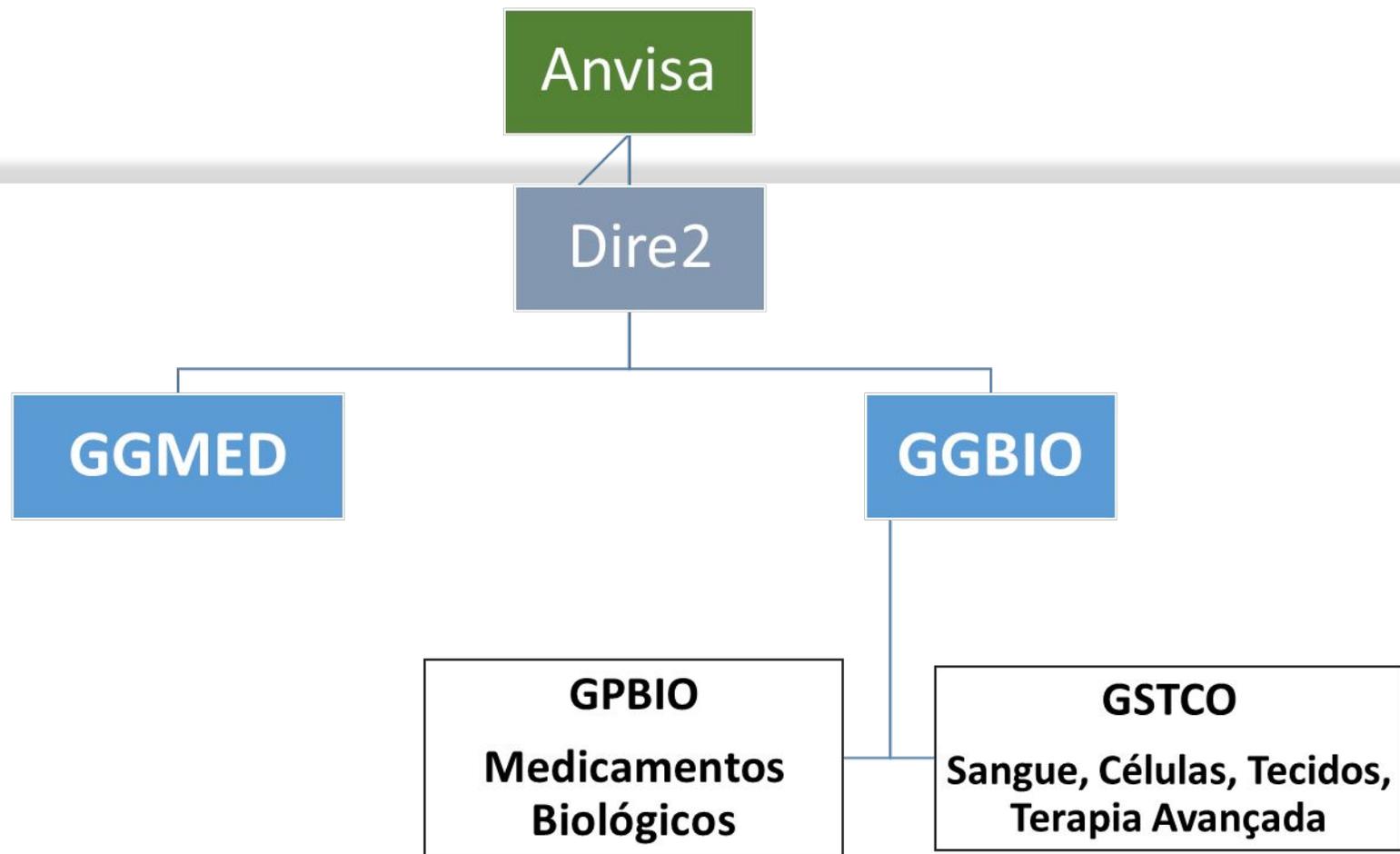
RISCOS



BENEFÍCIOS



CIÊNCIA

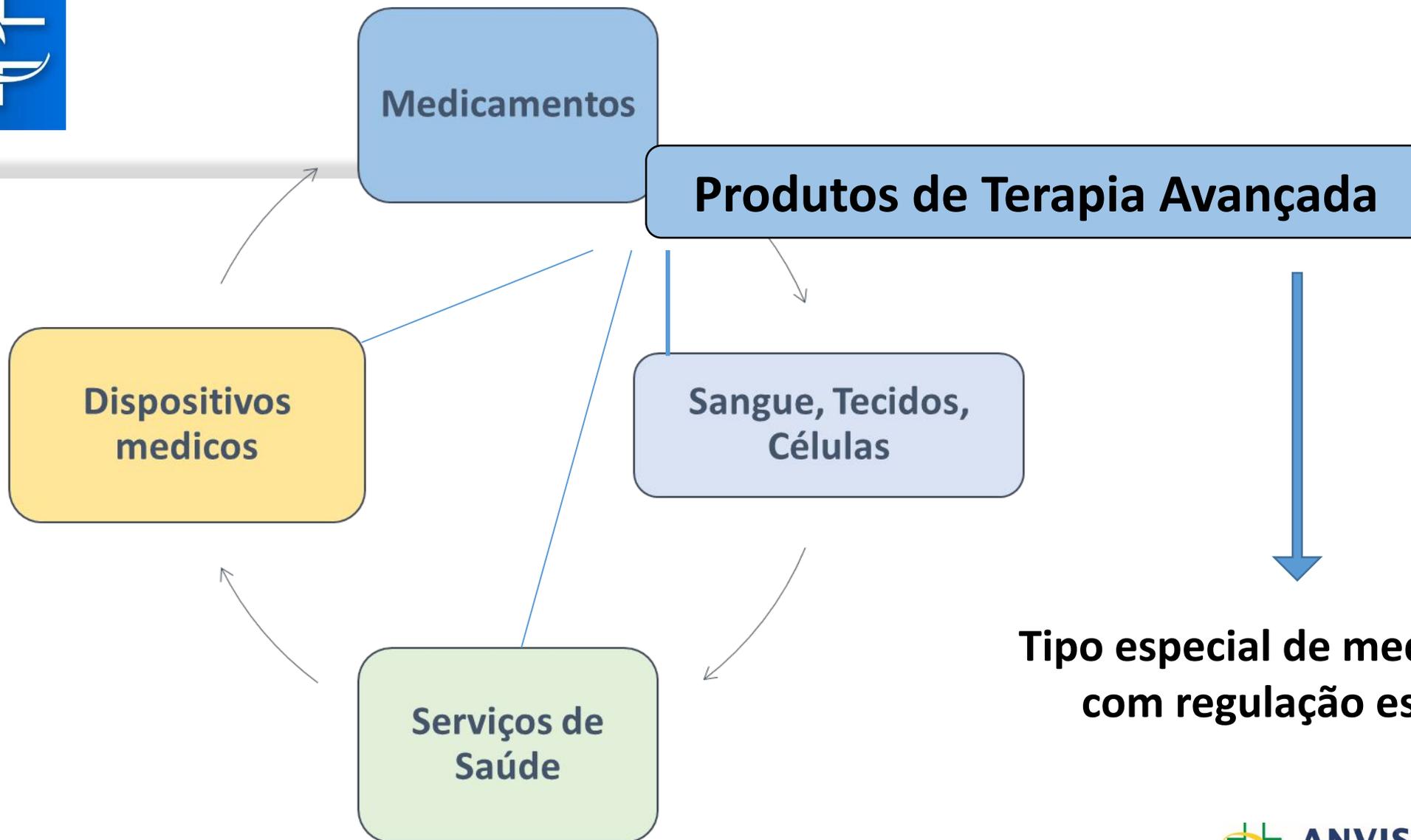




PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA – PTA

“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

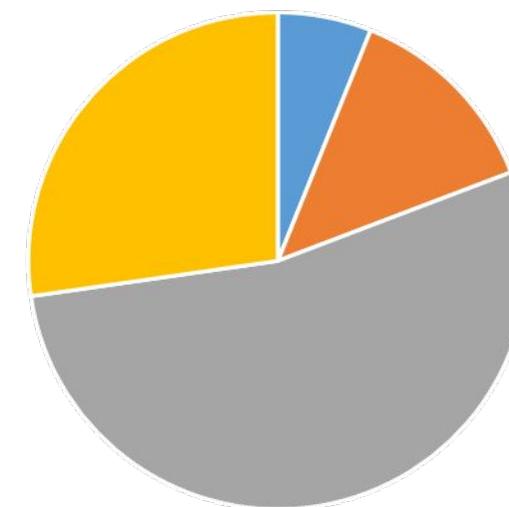
33 estudos avaliados pela Anvisa

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

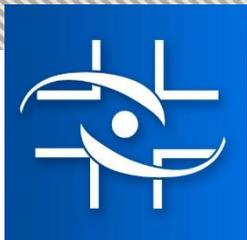
Tempo X (primeira análise) – 75 dias
Tempo X (análise total Anvisa) – 124 dias
Tempo X (análise total Patrocinador) – 78 dias
Tempo X (aprovação final) - 202 dias

57% PTG

43% PTC



■ Fase 1 ■ Fase 2 ■ Fase 2/3 ■ Fase 3



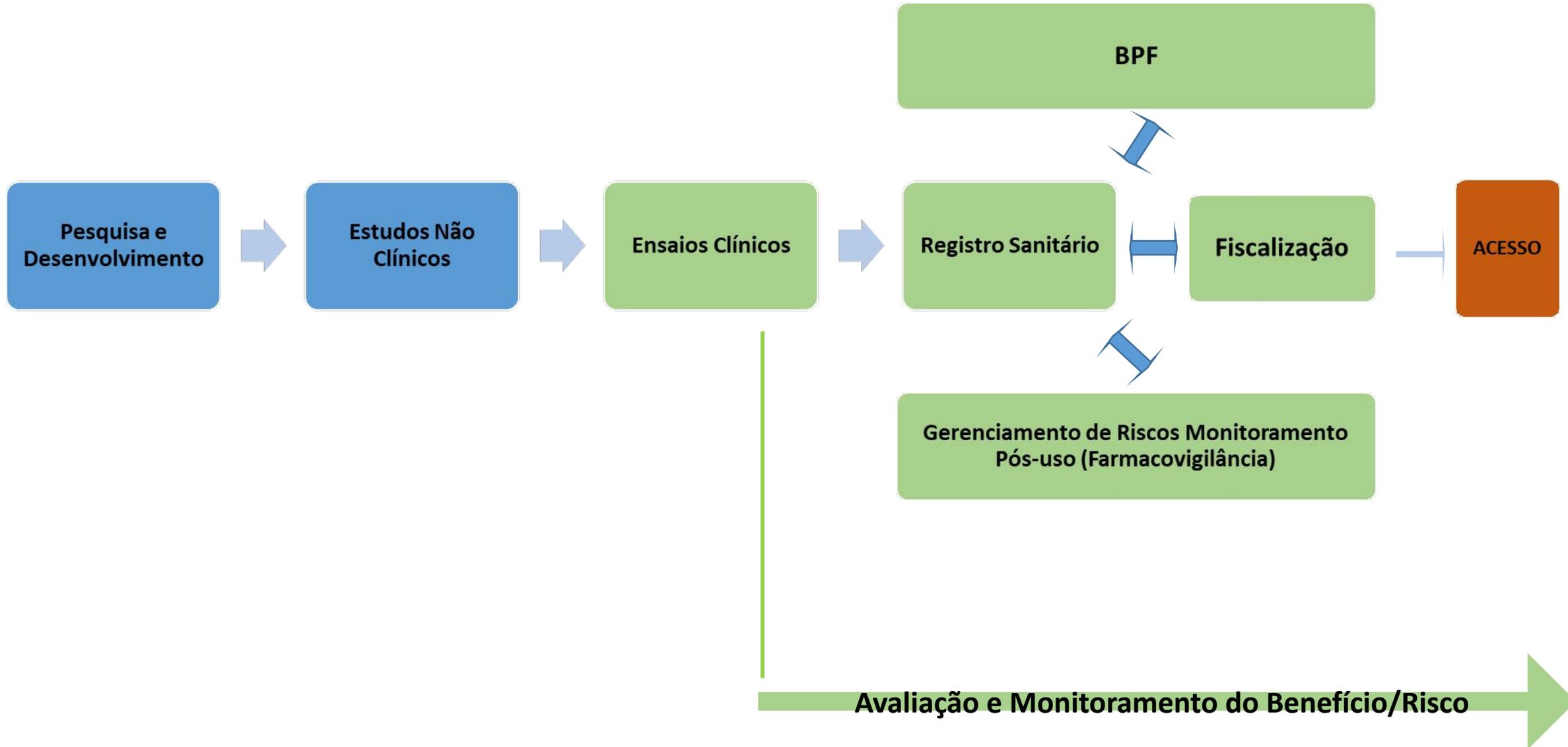
Produtos de Terapia Avançadas Registrados Brasil 2020 - 2022

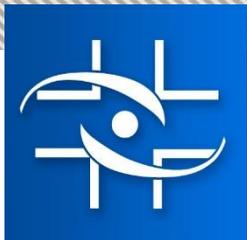
Produtos	Tipo	Indicação	Detentor Registro
Luxturna® (voretigeno neparvoveque)	PT Gênica <i>in vivo</i>	Distrofia da retina	Novartis
Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)	PT Gênica <i>in vivo</i>	AME	Novartis
Kymiriah® (tisagenlecleucel)	PT Gênica <i>ex vivo</i>	LLA e LDGCB	Novartis
Carvykti® (ciltacabtagene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

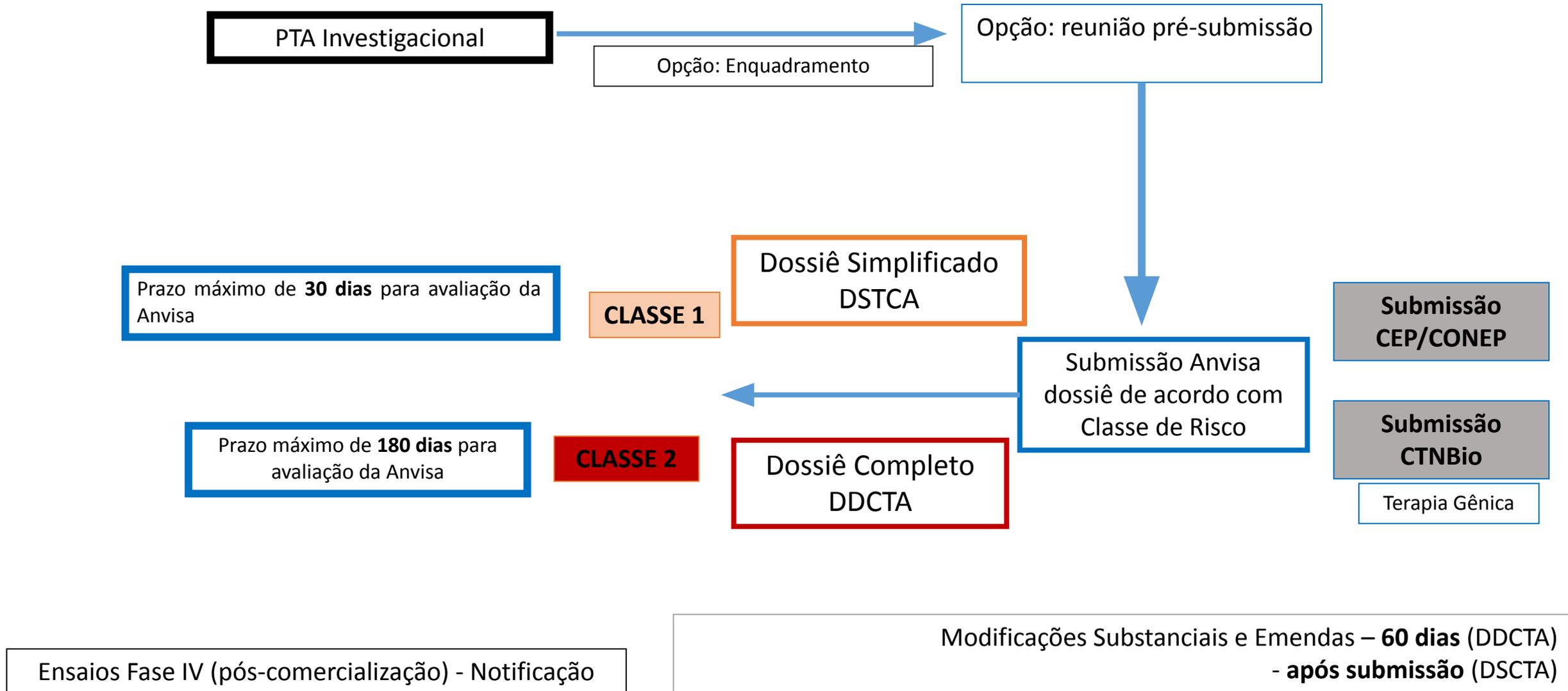
Validade do Registro

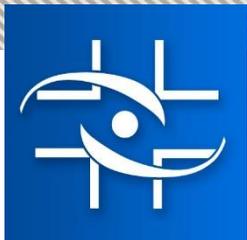
5 - 10 anos

Monitoramento do Registro sob condições

Anualmente

ANUÊNCIA DE ENSAIOS CLÍNICOS– RDC 506/21





BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

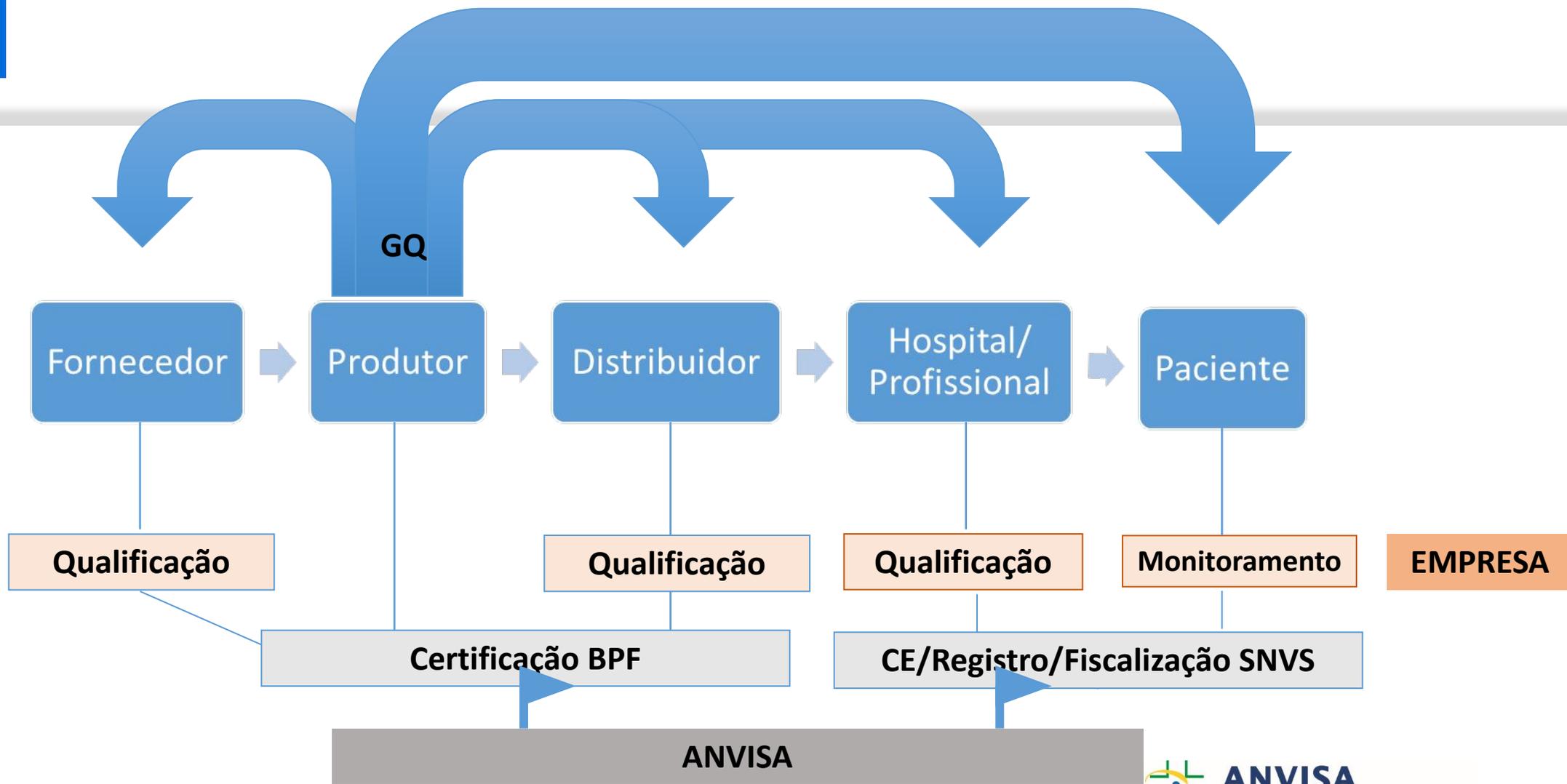
Certificação BPF

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

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br

