

25 anos de Regulação de Medicamentos: Celebrando as Conquistas e Planejando o Futuro

Panorama atual de riscos e regulação de medicamentos à base de células e genes



João Batista Silva Júnior, PhD

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas – GSTCO
Gerência-Geral de Produtos Biológicos - GGBIO
Segunda Diretoria/ANVISA

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS

“tipo especial de medicamentos”

- ✓ Produto de Terapia celular avançada
- ✓ Engenharia tecidual
- ✓ Terapia gênica
- ✓ “*Produtos combinados*”

RDC 505/2021
IN 270/2023



ENSAIOS CLÍNICOS - PTAs Investigacionais - Brasil 2018 - 2023

44 estudos avaliados pela Anvisa

- Mucopolissacaridose I e II
- Hemofilia A e B
- Doença de Fabry
- Gangliosidose GM 1
- Lipofuscinose Ceroide Neuronal Infantil
- Demência Frontotemporal
- Deficiência de Ornitina Transcarbamilase
- Gaucher tipo 1
- Linfoma não Hodgkin
- Doença de Krabbe
- Doença de Fabry
- Coroideremia
- Covid-19

Cenário dos ensaios clínicos com PTA no Brasil:

- ✓ Maioria (63%) patrocinados (desenvolvidos) por empresas multinacionais
- ✓ 37% são patrocinados por empresas nacionais (9 por centros acadêmicos hospitalares, 4 por *start up* do setor de biotecnologia).
- ✓ 3% engenharia tecidual
- ✓ 46% produtos de terapia gênica
- ✓ 51% produtos de terapia celular avançada


Produtos de Terapia Avançadas Registrados Brasil 2020 - 2024

PTA registrado

	Produto	Tipo	Indicação	Ano do Registro	Empresa
1	Luxturna®	Terapia Gênica <i>in vivo</i>	Distrofia hereditária de retina	ago/20	Novartis
2	Zolgensma®	Terapia Gênica <i>in vivo</i>	Atrofia muscular espinhal (AME I)	ago/20	Novartis
3	Kymriah®	Terapia Gênica <i>ex vivo</i>	Leucemia (LLA), Linfoma (LDGCB)	fev/22	Novartis
			Linfoma Folicular (LF)	jul/23	Novartis
4	Yescarta®	Terapia Gênica <i>ex vivo</i>	Linfoma (LDGCB), Linfoma Folicular (LF)	fev/22	Gilead/Kite
			Linfoma (LDGCB - após primeira linha	set/23	Gilead/Kite
5	Carvykti®	Terapia Gênica <i>ex vivo</i>	Mieloma Múltiplo	abr/22	Janssen
			Mieloma após primeira linha	fev/24	Janseen
6	Tecartus®	Terapia Gênica <i>ex vivo</i>	Linfoma (LCM), Leucemia (LLA)	dez/23	Gilead/Kite
7	Roctavian®	Terapia Gênica <i>in vivo</i>	Hemofilia A grave	mar/24	Biomarin

PTA em avaliação

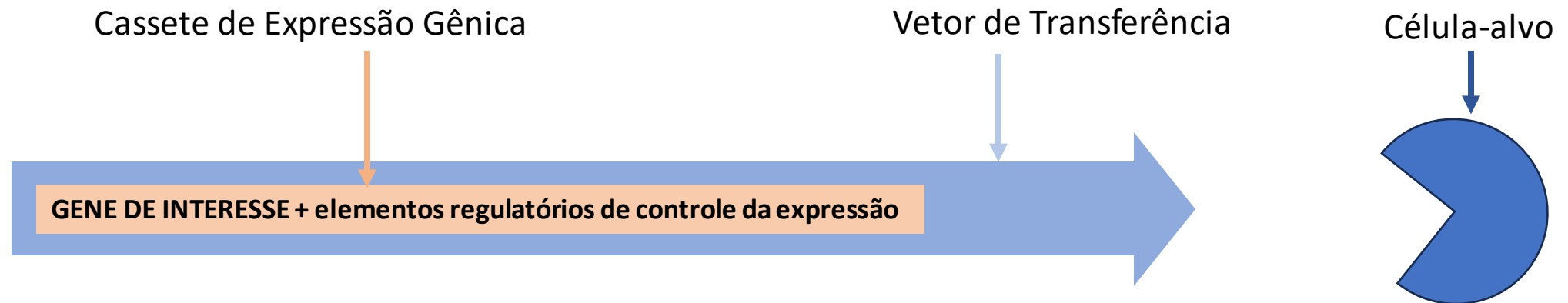
	Produto	Tipo	Indicação pleiteada	Empresa
8	Usptaza®	Terapia Gênica <i>in vivo</i>	Deficiente genética (AADC) Distrofia Muscular Duchenne (DMD)	PTC Therapeutics
9	Elevidys®	Terapia Gênica <i>in vivo</i>		Roche



TERAPIA GÊNICA: ELEMENTOS CONCEITUAIS E OS DESAFIOS PARA A GESTÃO DO RISCO

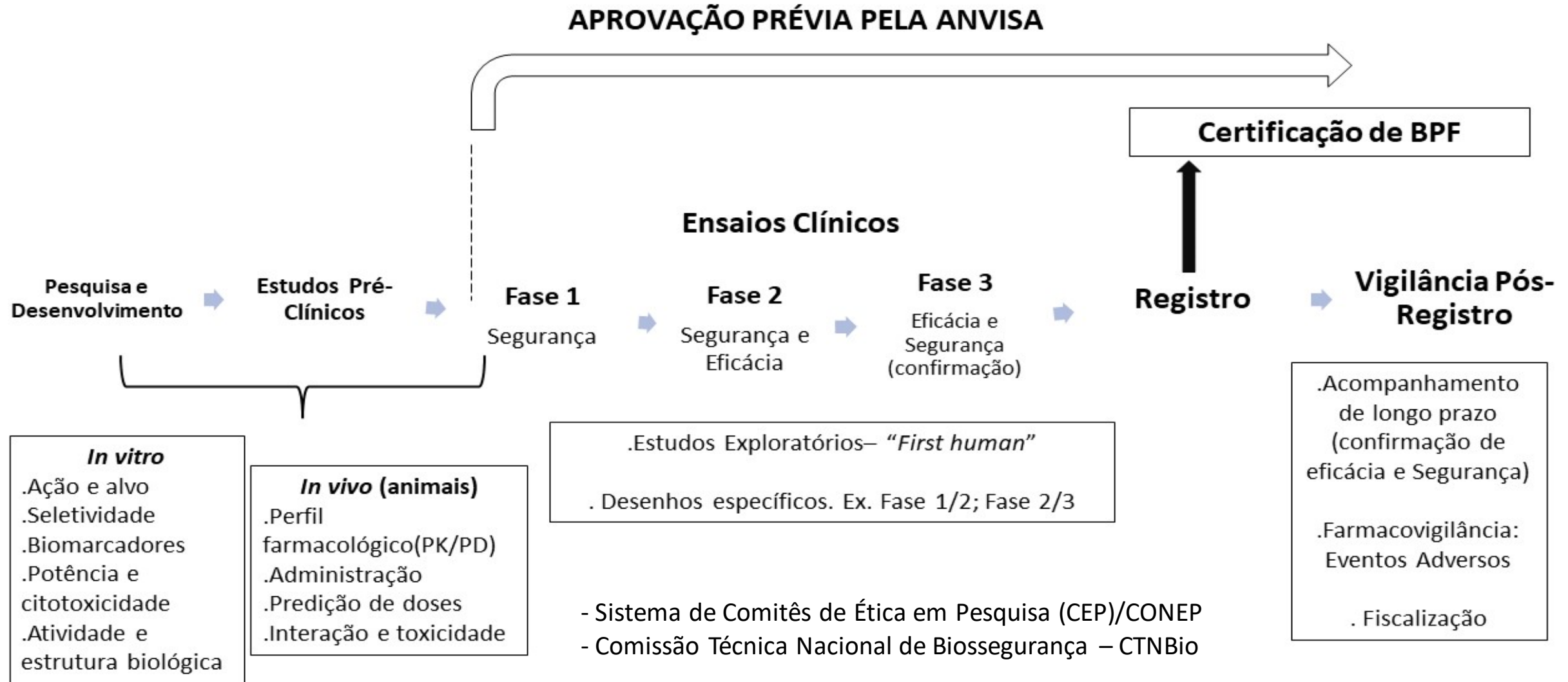
- **Produto de terapia gênica:** produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em **ácido nucléico recombinante**, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar, deletar ou editar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico,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

TERAPIA GÊNICA: ELEMENTOS CONCEITUAIS E OS DESAFIOS PARA A GESTÃO DO RISCO



- ✓ Vetores virais e não virais
- ✓ Outros produtos à base ácidos nucleicos
- ✓ Terapia gênica por edição genômica

REGULAÇÃO DOS PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL



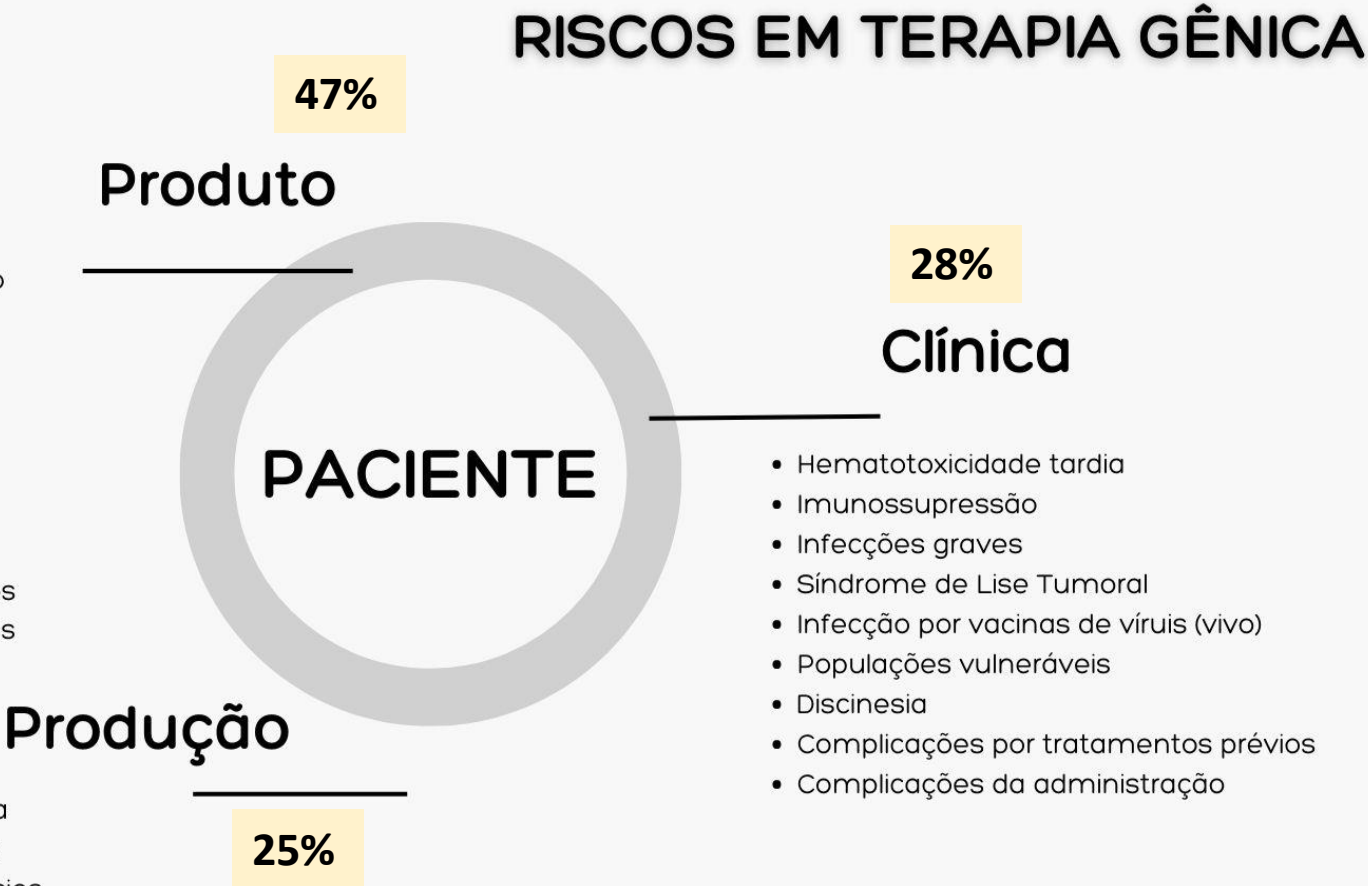
Mapeamento Dos Riscos Sanitários Dos Produtos De Terapia Gênica

Figura 4 – Mapa dos riscos identificados nos produtos de terapia genica avaliados. Brasil, 2023.

100% (32) riscos relaciona-se à segurança do paciente, sendo 11 também relacionados à qualidade do produto e 5 a sua eficácia

- Disseminação viral não desejada ou inadvertida
- Agravamento da GvHD*
- Imunogenicidade indesejada
- Síndrome de Liberação de Citocinas
- Neurotoxicidade
- Desenvolvimento de malignidades
- Toxicidade reprodutiva e transformação da linhagem germinativa
- Eventos tromboembólicos
- Hepatotoxicidade
- Efeitos fora do alvo
- Transmissão inadvertida (não intencional)
- Incertezas ou falta de dados clínicos
- Incertezas ou falta de dados não-clínicos
- Interferências em resultados de exames laboratoriais do paciente
- Indicação não aprovada (off label)

- Incompatibilidade imunológica
- Contaminação por impurezas
- Infecção por agentes adventícios
- Falhas de fabricação de produtos autólogos
- Deteriorização do produto
- Instabilidade de Bancos de Células e de Vírus
- Toxicidade por sobrecarga viral
- Incertezas nos dados de qualidade



- Hematotoxicidade tardia
- Imunossupressão
- Infecções graves
- Síndrome de Lise Tumoral
- Infecção por vacinas de vírus (vivo)
- Populações vulneráveis
- Discinesia
- Complicações por tratamentos prévios
- Complicações da administração

*GvHD (Graft versus host disease) Doença do enxerto contra hospedeiro

Discussão e Desafios

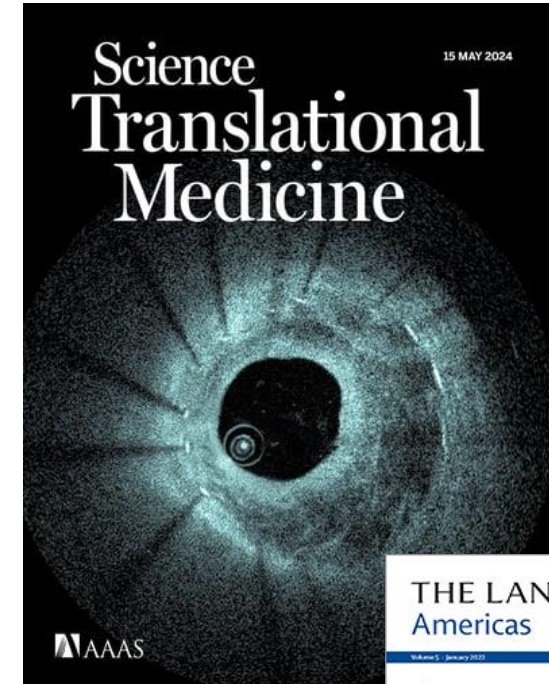
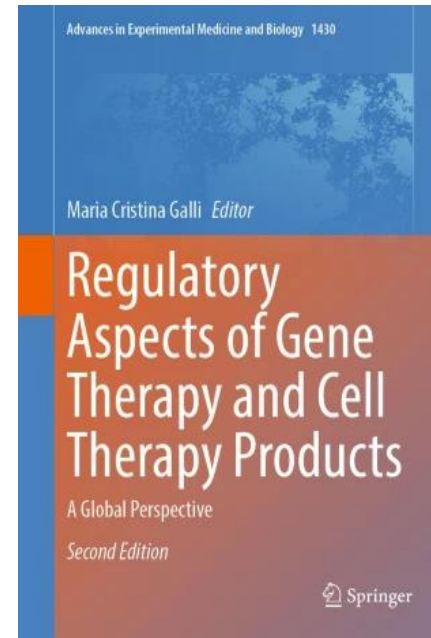
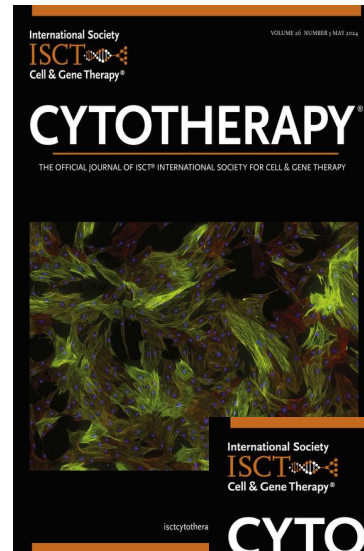
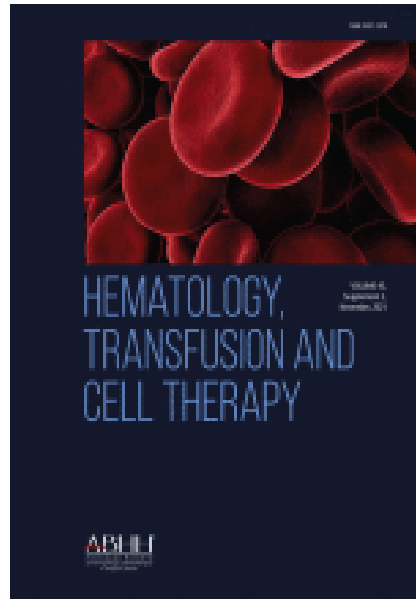
- ✓ Desafio para **padronização internacional**: pouca experiência regulatória, diversidade tecnológica, inovação.
- ✓ Predomínio de avaliações de **riscos e benefícios caso a caso**.
- ✓ Observa-se grande desenvolvimento em **centros acadêmicos e pequenas empresas**, com pouca ou nenhuma experiência regulatória.
- ✓ **Limitações** no processo de **desenvolvimento e fabricação**

Mas como superar os desafios para garantir aos pacientes brasileiros medicamentos especiais de terapias avançadas seguros, eficazes e de qualidade comprovadas?

- Mecanismos regulatórios eficientes e adaptados com o **foco no acesso ao paciente.**
- Avaliação baseada em riscos e benefícios, mediada por experiências e **parcerias entre Reguladores.**
- **Interação efetiva** da **Anvisa** com o governo (formuladores das políticas públicas de saúde), a comunidade científica, os desenvolvedores nacionais e internacionais, as indústrias e as associações de pacientes.



PUBLICAÇÕES





**Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de
Terapias Avançadas – GSTCO/GGBIO**

Segunda Diretoria

ANVISA