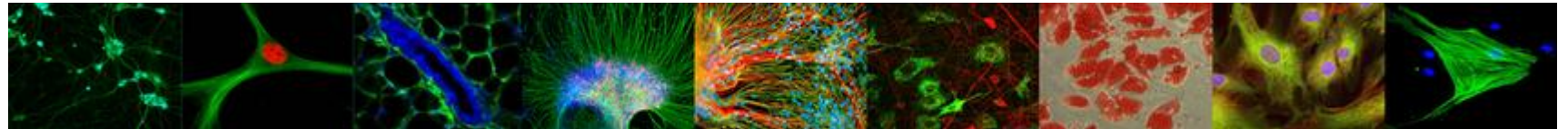




# REGULAÇÃO EM PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS

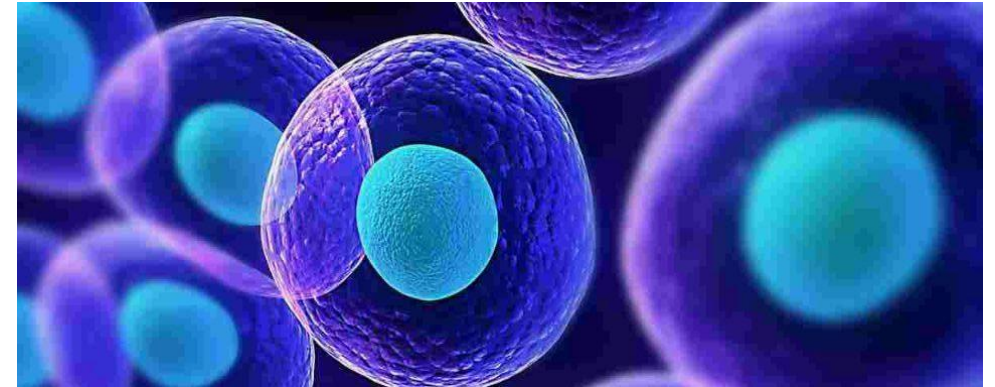


Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – **GSTCO**  
Diretoria de Autorização e Registros Sanitários - **Diare**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Anvisa**



## O que são **Produtos** de Origem Humana?

PRODUTO OU PRÁTICA MÉDICA?



Produto é resultante de uma atividade humana ou de processo natural, e tem relação com um processo de produção.



## Produtos Terapêuticos de Origem Humana



### Terapia Convencional

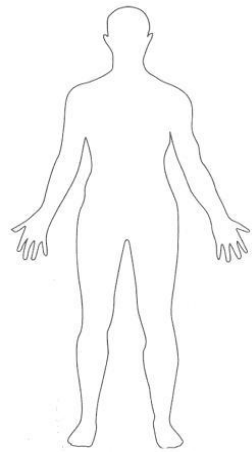
- Transfusão de sangue
- Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas
- Transplantes de Tecidos
- Células e Tecidos Germinativos

### Terapia Avançada

- Terapia Celular Avançada
- Engenharia Tecidual
- Terapia Gênica à base de células



# TERAPIA CONVENCIONAL

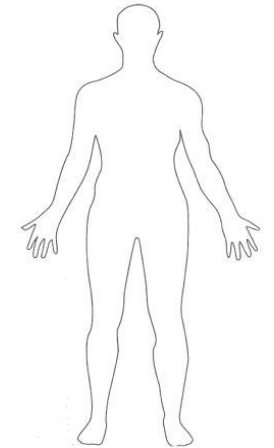


doador

DOAÇÃO

PRODUÇÃO

TERAPIA



receptor

manipulação mínima

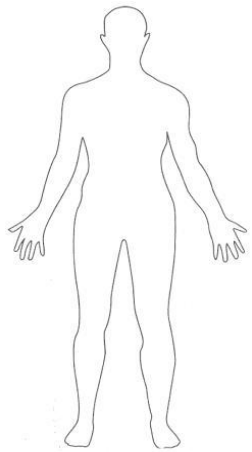
mesma função

8 MILHOES DE PRODUTOS/ANO

Fonte: Anvisa, 2016



# TERAPIA AVANÇADA

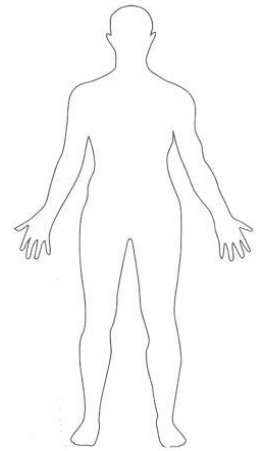


doador

DOAÇÃO

PRODUÇÃO

TERAPIA



receptor

manipulação substancial

OU

Manipulação  
Mínima e função  
distinta



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



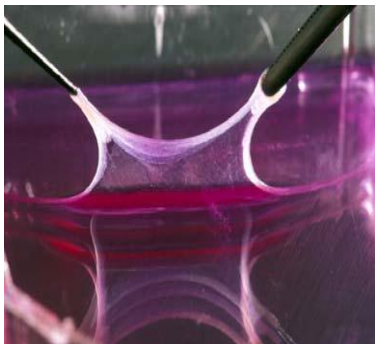
# PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA



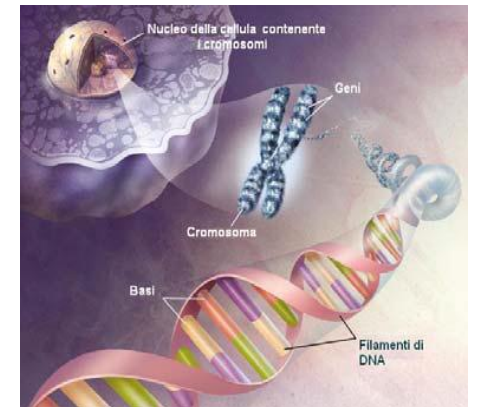
## Produtos de Terapia Celular Avançada

## Produtos de Terapia Gênica *ex vivo*

## Produtos de Terapia Gênica *in vivo*

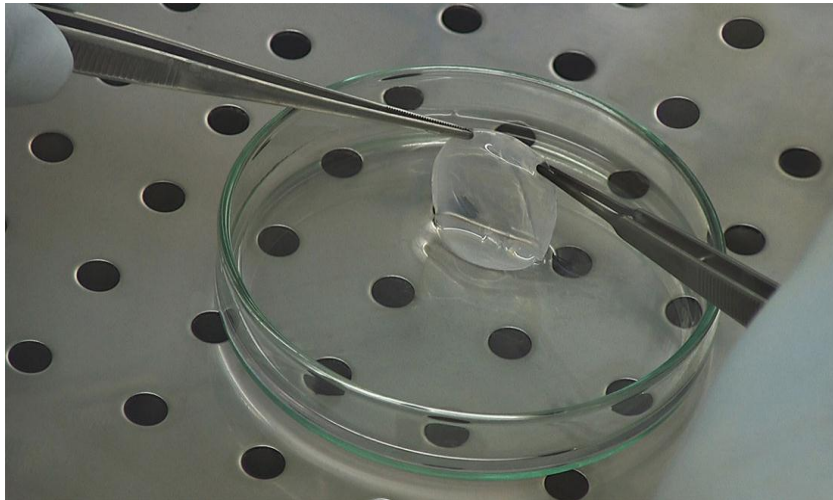
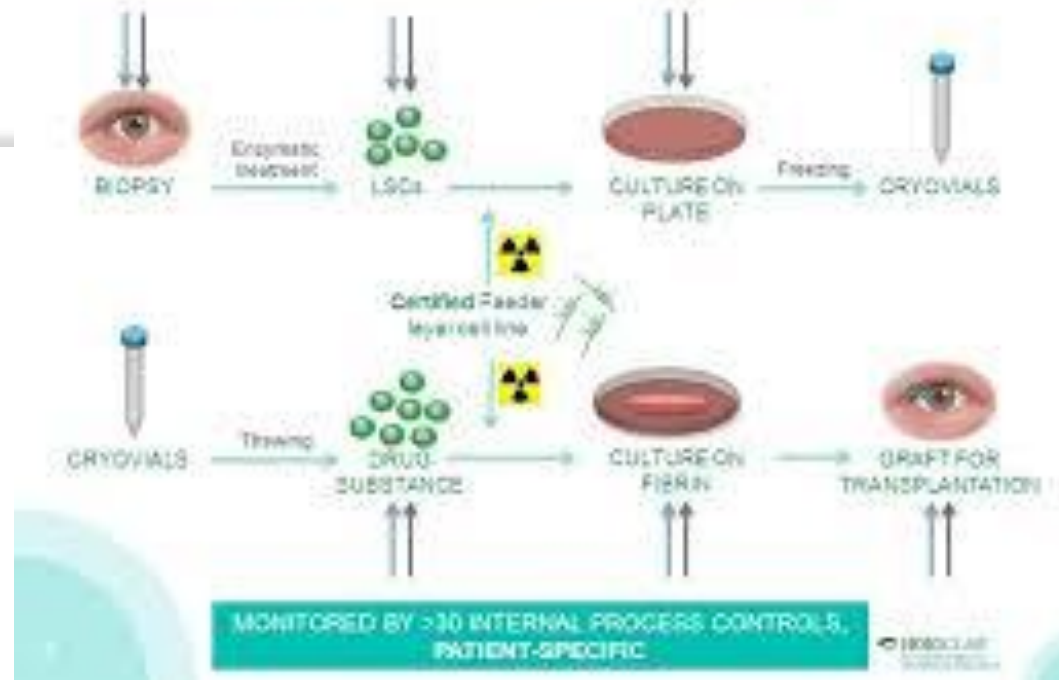


## Produtos de Engenharia Tecidual





## Holoclar® Manufacturing Process

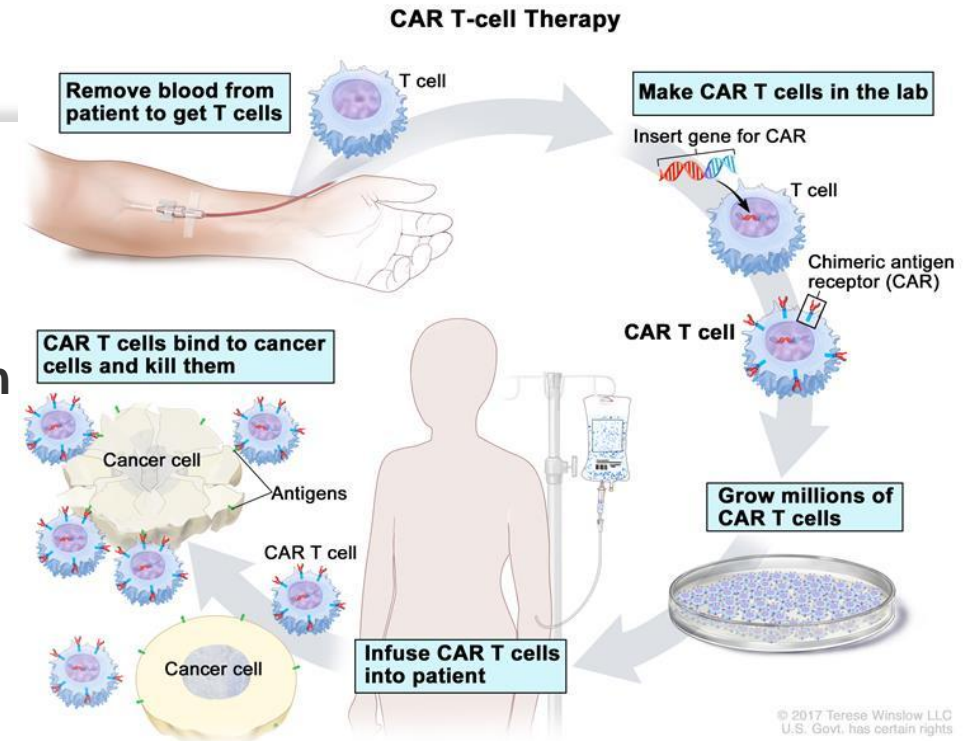


The European Commission has granted a conditional marketing authorization, under Regulation (EC) 726/2004, to **Holoclar®**, an advanced therapy based on autologous stem cells and capable to restore the eyesight of patients with severe cornea damage



# CAR- T CELLS

FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma

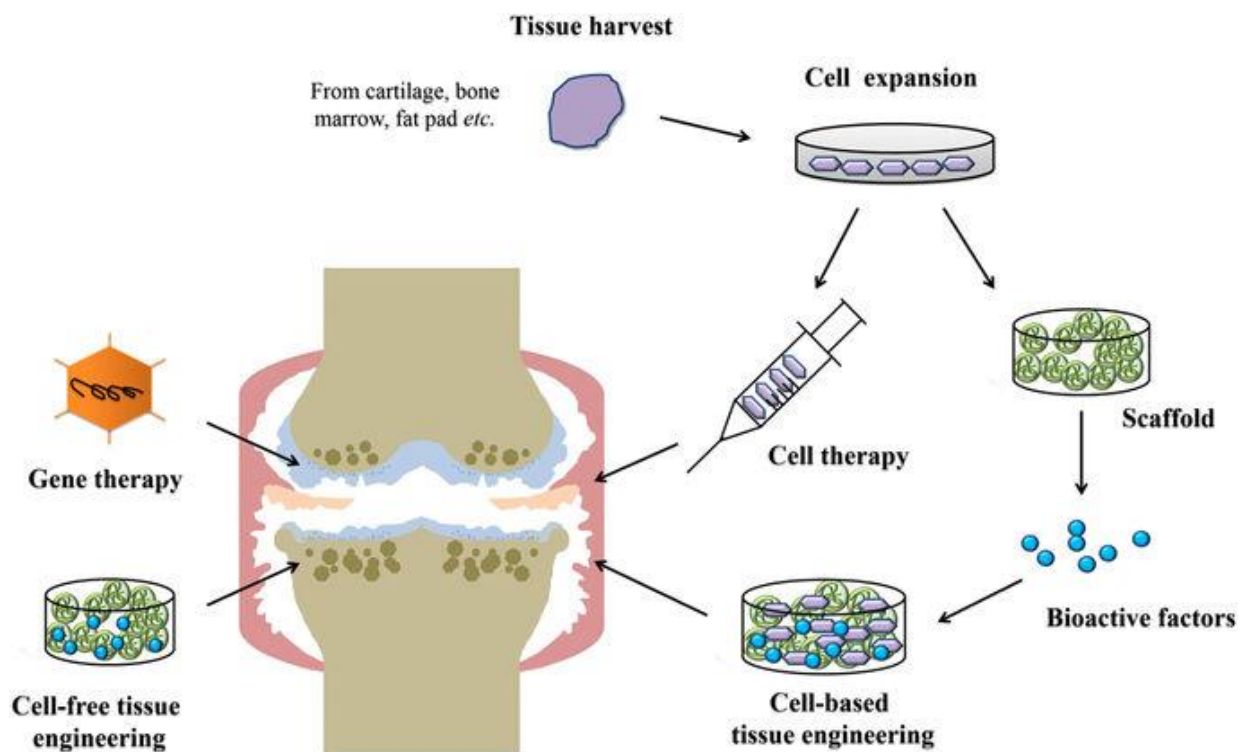


Produto de Terapia com células autólogas: CAR T Cell Therapy





# Cultura autóloga X Alogênica de células



Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen) is an allogeneic cellularized scaffold product indicated for topical (non-submerged) application to a surgically created vascular wound bed in the treatment of mucogingival conditions in adults.



# Historico regulatório I

- ✓ 2ª Guerra Mundial – experimentos humanos
- ✓ 1960 – Caso Talidomida
- ✓ 1964 – Declaracao de Helsink

Regulação de Medicamentos - Europa

- ✓ 1980 – Caso HIV por transfusao sanguinea
- ✓ 1986 – Material derivado de bovinos contaminados – Doenca da Vaca Louca

Regulação de Sangue, Tecidos - Europa

Regulação de Biológicos - Europa

# 1999 – Caso *Jesse Gelsinger* – Morte com Terapia Gênica (EUA)

São Paulo, Sexta-feira, 10 de Dezembro de 1999

FOLHA DE S.PAULO **ciência**

Envie esta notícia por e-mail para assinantes do UOL ou da Folha

[Texto Anterior](#) | [Próximo Texto](#) | [Índice](#)

## EUA apuram morte em terapia genética

da "Reuters"

Começou ontem, em Washington, nos EUA, um encontro para debater a causa da morte de Jesse Gelsinger, de 18 anos, que morreu durante uma pesquisa clínica para avaliar uma terapia genética. Três meses após o incidente, a causa ainda não foi desvendada.

Gelsinger morreu enquanto participava de um estudo clínico que avaliava a segurança de uma possível terapia genética para tratar um problema metabólico raro, chamado deficiência de ornitina transcarbamilase, doença que impede a eliminação de amônia no organismo.

São Paulo, sexta-feira, 05 de maio de 2000

FOLHA DE S.PAULO **ciência**

Envie esta notícia por e-mail para assinantes do UOL ou da Folha

[Próximo Texto](#) | [Índice](#)

## MEDICINA

**Agência dos EUA inicia investigação para avaliar se técnica experimental foi a responsável pelo problema**

## Morre 2º paciente de terapia genética

do "The New York Times"

Uma vistoria de rotina da FDA (agência que regula medicamentos nos EUA) descobriu que um centro de pesquisa de Boston omitiu a morte de um paciente que passava por terapia genética e o avanço de câncer, estimulado pelo tratamento, em outro.

A agência acusa o Centro Médico St. Elizabeth de infringir as normas estipuladas para testes de terapia genética e de ter "mascarado" os dados prejudiciais.

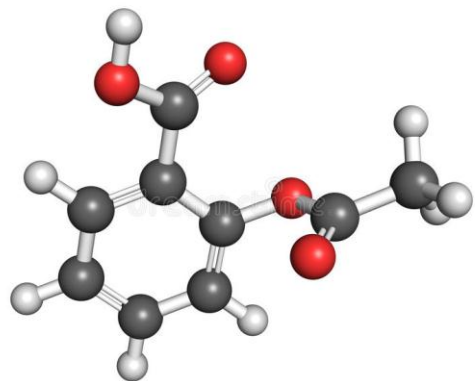
# Produtos de terapias avançadas

## Histórico regulatório I

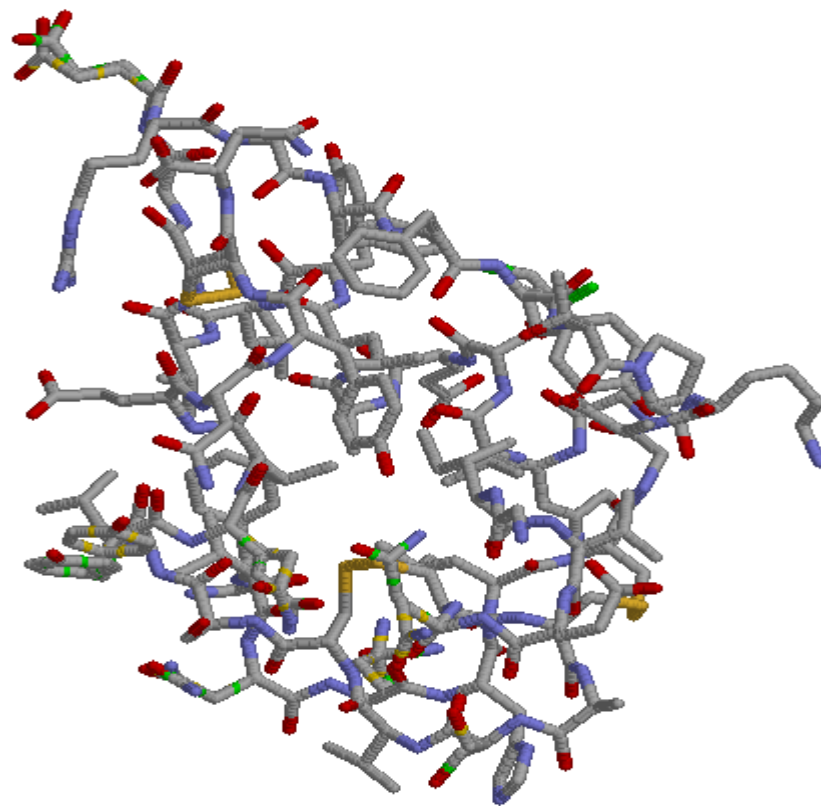
- 2003 – Primeiros conceitos de terapias avançadas na EU- **MEDICAMENTO**
- 2007 – Requisitos específicos para terapias avançadas
- 2008 – Criação da CAT Europa Terapias Avançadas
- 2009 – Produto celular aprovado EU – condrócitos
- 2012 – Produto de Terapia Gênica *in vivo* aprovado EU
- 2014 – Produto de engenharia de tecidos aprovado EU
- 2016 - Produto de terapia gênica *ex vivo* EU aprovado



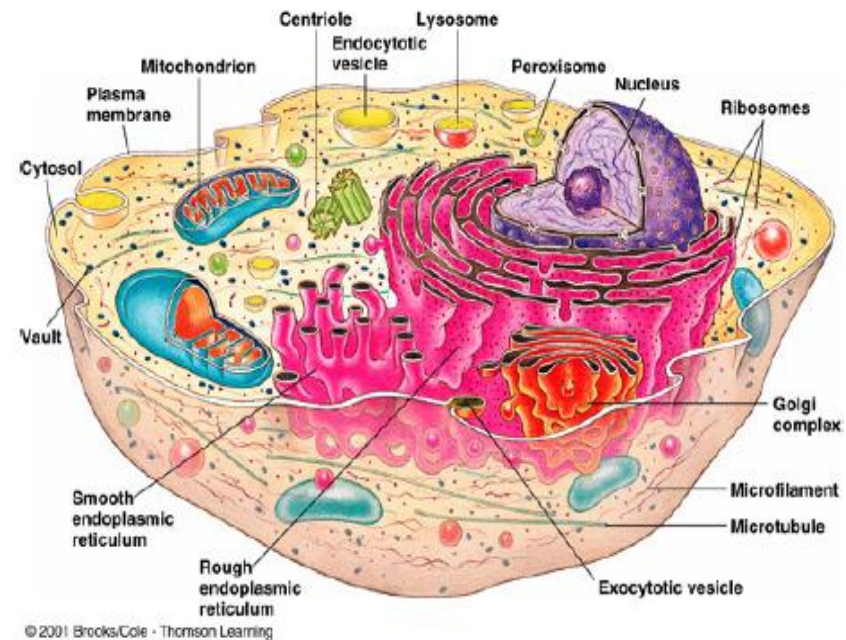
# nova entidade terapêutica



ASPIRINA



INSULINA



CELULA EUCARIOTA

“medicamentos vivos”



# Regulação Produtos de Terapias Avançadas no BRASIL



# ENQUADRAMENTO REGULATÓRIO

## SEGURANÇA/QUALIDADE

- Boas Práticas padronizadas
- Licenciamento local
- Inspeção/Fiscalização periódica
- Controle/Monitoramento

ANVISA (SNVS)

## EFICACIA

**Pesquisa Clínica:** CEP/CONEP

**Uso:** Conselhos Profissionais/Ministério da Saúde

CONVENCIONAL

## EFICACIA - SEGURANCA - QUALIDADE

**Pesquisa Clínica:** CEP/CONEP e ANVISA

**Registro Sanitário/Autorização:** ANVISA

**Licenciamento local:** SNVS

**Inspeção/Fiscalização BPF:** ANVISA

**Biofarmacovigilância:** ANVISA

AVANÇADO= Avaliação pré-mercado

**PRODUTO CELULAR**



# PRODUTOS TERAPEUTICOS

- ✓ **Possibilidade de registro/comercialização dos produtos avançados.**
- ✓ A captação ou obtenção da matéria humana (células, tecidos, órgãos) deve decorrer sempre de doação **voluntária e altruística (CF 88)**;
- ✓ Possibilidade do registro com base jurídica no princípio da **dignidade da pessoa humana.**
- ✓ Finalidade de uso terapêutico dos produtos.





# MODELO REGULATÓRIO PRODUTOS TERAPÊUTICOS

PRODUTO CELULAR AVANÇADO

Boas Práticas Laboratoriais

Estudos Pré-Clínicos

Boas Práticas Clínicas

Boas Práticas de Fabricação

Pós-Uso

Fase de Desenvolvimento

Ensaio Clínicos

Registro Sanitário

Uso Clínico

CONTROLE E FISCALIZAÇÃO

FEEDBACK



- ✓ Regulamento de Boas Práticas em Células – RDC 214/2018
- ✓ Regulamento aprovação de Ensaio Clínicos Anvisa – **CP 416/2017**
- ✓ Regulamento para solicitação de Registro Sanitário – **(2017 -...)**
- ✓ Regulamento para Certificação em Boas Práticas – **(2018 -...)**



# RDC Boas Práticas de Células – RDC 214/2018

## Centros de Processamento Celular

.Bancos de Cordão Umbilical/Placentário  
.Lab. de CPH Periférico/Medula  
.Outros produtores de Celulares convencionais

Produto Celular  
convencional

.Produtores de Terapias Avançadas

Produto Celular  
avançado



## RDC Boas Práticas de Células - RDC 214/2018

- Definição
- Sistema de Gestão da Qualidade e da Garantia da Qualidade
- Pessoal qualificado e capacitado
- Infraestrutura física adequada
- Equipamentos, instrumentos qualificados
- Materiais qualificados
- Processos validados
- Processos padronizados e controlados
- Rastreabilidade (gestão de documentos)
- Seleção/Exclusão de doadores
- Triagem laboratorial
- Coleta, processamento, acondicionamento, rotulagem, transporte, distribuição
- Gestão de resíduos,
- Devolução de produtos,
- Queixas técnicas e reações adversas



## PROPOSTA REGULAÇÃO ENSAIOS CLÍNICOS

- **Ensaio Clínico** : garantir produtos investigacionais com qualidade
  - : subsídio para fins de registro sanitário
  - : avaliação simultânea Anvisa e CONEP
  - : inspeção técnica da Anvisa – Boas Práticas Clínicas



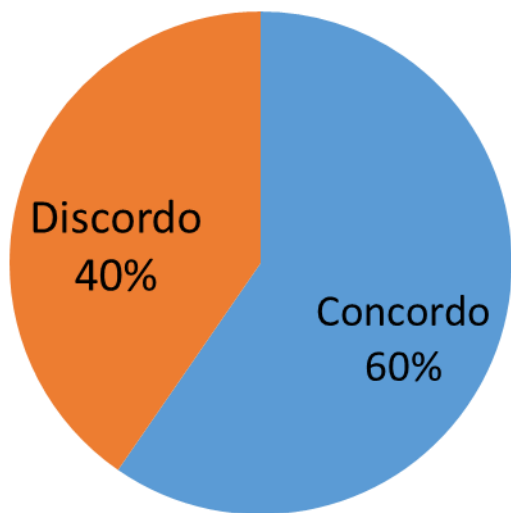
Ensaio clínico sem intenção de registro – células oriundas de CPC licenciados pela Vigilância Sanitária

**Consulta Pública 416/2017**

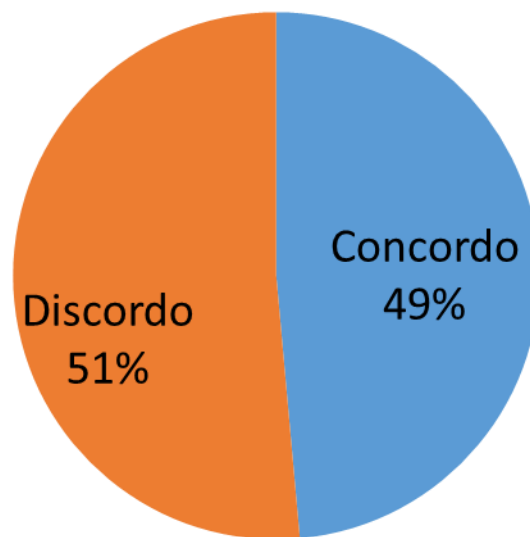


## PROPOSTA REGULAÇÃO ENSAIOS CLÍNICOS

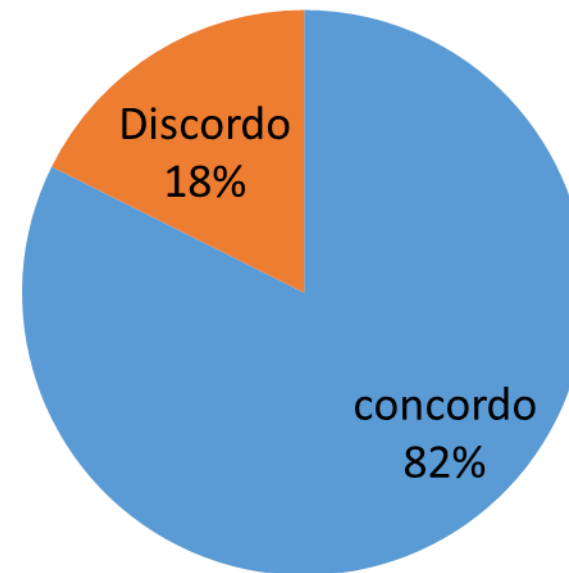
Total de Contribuintes da CP=52



Pessoas físicas= 35



Pessoa jurídica=17



Total de linhas de contribuição= 352



OH CÉUS!  
OH VIDA!  
OH AZAR!

EU SEI QUE  
ISSO NÃO  
VAI DAR CERTO!!

## Principais pontos levantados

- “Inserir mais atribuições causará excesso de burocracia e aumento de obrigações”;
- “Dificuldade de entendimento do papel dos Centros de Processamento Celular e Centros de Ensaios Clínicos”;
- “Duplicidade de atribuições entre sistema CEP/CONEP e Anvisa”;
- “Entendimento de que a terapia celular é um procedimento e não um produto”;
- “Aumento dos custos e impossibilidade de inclusão das terapias no SUS”.



## Principais pontos positivos

- “Convergência e transparência regulatória”;
- “Possibilidade de trazer novas tecnologias ao país”;
- “Cooperação internacional”;
- “Possibilidade de aumento de estudos clínicos no Brasil”;
- “Garantia de qualidade, segurança e eficácia”

Tem muita  
coisa boa  
pra acontecer  
ainda  
Acredite!

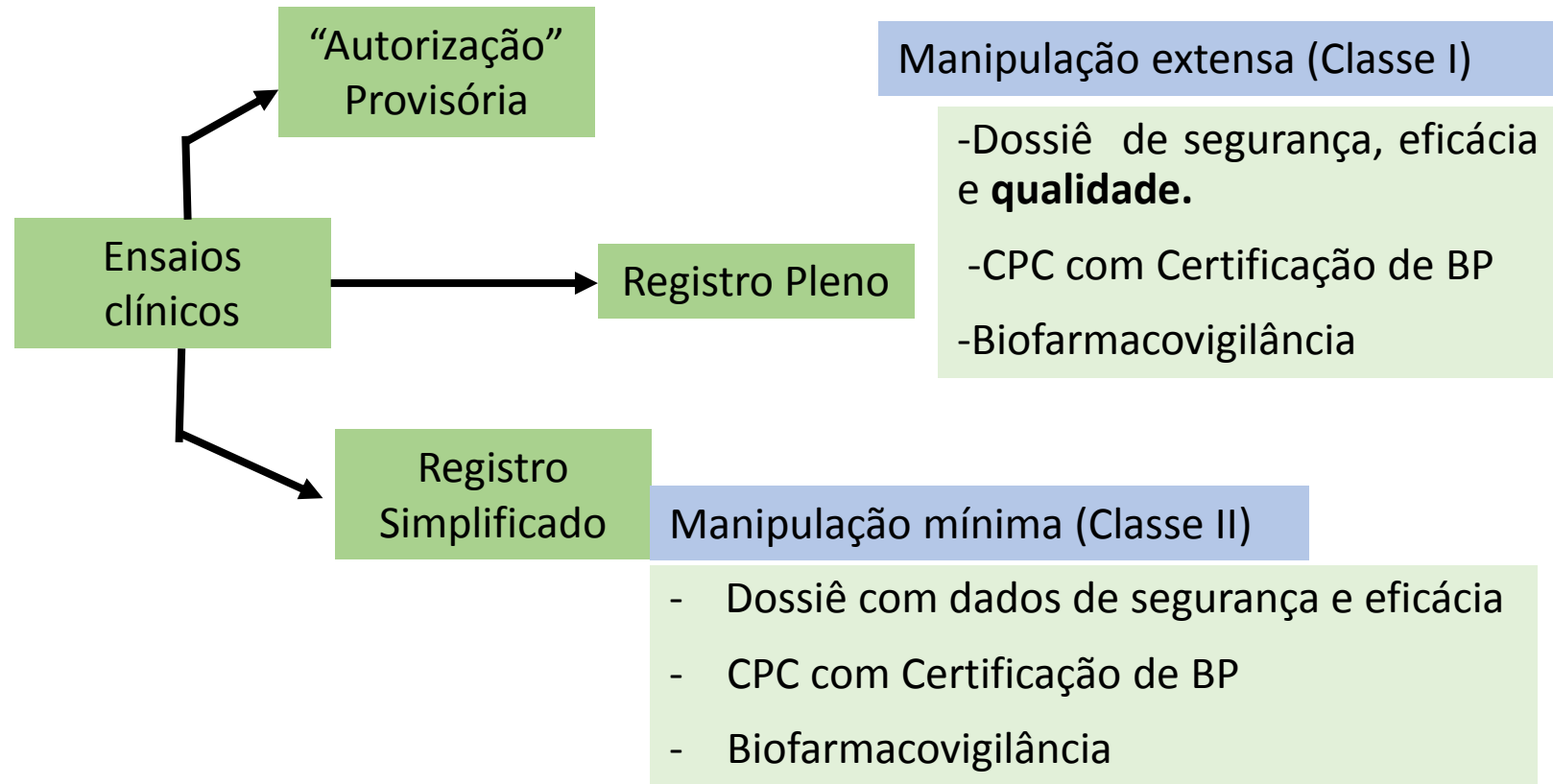
[www.vidamaiscriativa.com.br](http://www.vidamaiscriativa.com.br)





# PROPOSTA RDC REGISTRO SANITÁRIO

- Dados de segurança e evidências de eficácia
- Monitoramento periódico
- Produção em CPC licenciado/certificado
- Doenças raras, sem alternativas, priorizadas SUS





## APOIO À ANVISA...

### **Câmara Técnica de Terapias Avançadas (CAT)**

Anvisa - Instância colegiada permanente

Assessorar a Anvisa no processo regulatório

Parecer consultivo no processo de ensaios clínicos e registros

Dra. **Lúcia Silla** (médica) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. **Paulo Roberto Slud Brofman** (médico) - CTC da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Membro do Instituto de Tecnologia Biomédica da Universidade de Erlangen-Nuremberg (ALE)

Dra. **Milena Botelho** – (bióloga) - CTC do Hospital San Rafael/BA. Doutora pela Harvard University (EUA)

Dr. **Sang Won Han** (químico) USP/SP- Pós-doutor em Terapia Gênica pela University of Washington (EUA)

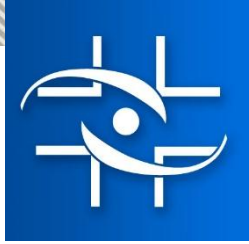
Dr. **Antônio Carlos Campos de Carvalho** (médico)- UFRJ - Professor Titular do Albert Einstein College of Medicine, em Nova York (EUA).

Dr. **Radovan Borojevic** (biólogo)- UFRJ - Doutor em Biologia - Université de Paris (FRA)



## SOCIEDADE X SETOR REGULADO X ANVISA

- Promover o uso de ferramentas de acesso antecipado: reuniões presenciais e virtuais com produtores e pesquisadores
- Elaboração de fluxos e manuais no detalhamento dos requisitos regulatórios (transparência técnica)
- Harmonização dos requisitos globais: FDA, EMA, ICH, Japão



Possibilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1075>

Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1078>

Produtos de Terapias Avançadas: uma introdução ao gerenciamento de riscos

<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1073>



# OBRIGADA!!!!

**GERÊNCIA DE SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS E ÓRGÃOS**  
Diretoria de Autorização e Registros  
**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)