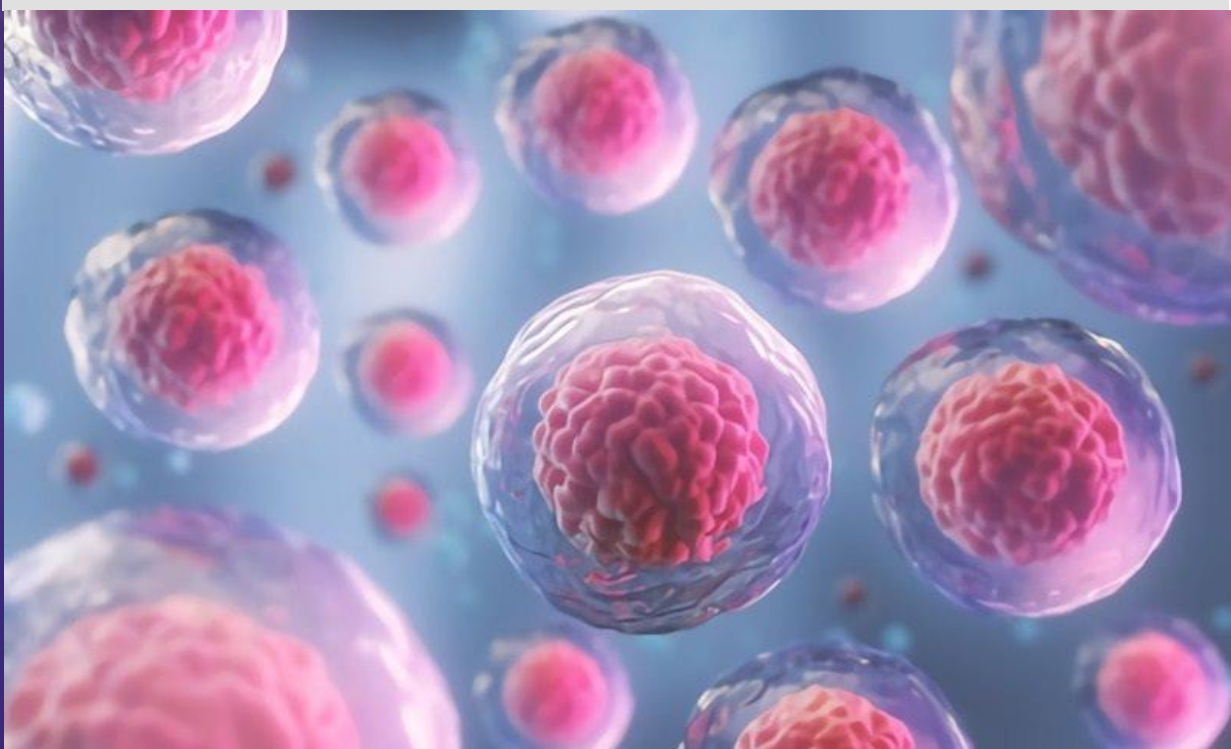


Guia de Considerações sobre estudos não-clínicos de Biodistribuição com produtos de Terapia Gênica

Guia nº 70/2023 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2023

Guia de Considerações sobre estudos não-clínicos de Biodistribuição com produtos de Terapia Gênica

VIGENTE A PARTIR DE 27/12/2023

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Copyright©2023. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

CONTEXTUALIZAÇÃO

Os estudos de biodistribuição não-clínica (BD) fornecem dados que contribuem para a interpretação e o *design* de estudos de farmacologia e toxicologia não clínicos conduzidos para apoiar ensaios clínicos de fase inicial na população alvo.

Trata-se de estudos de distribuição *in vivo* - persistência e *clearance* de um produto de terapia gênica no local de administração, tecidos-alvo e não-alvo, incluindo biofluidos (por exemplo, sangue, líquido cefalorraquidiano, fluido vítreo).

Os requisitos normativos específicos referentes aos produtos de terapias avançadas estão definidos nas seguintes resoluções e suas atualizações:

- ✓ RDC 505/2021, dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências.
- ✓ RDC 506/2021, dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências.
- ✓ Instrução Normativa (IN) nº 270, datada de 13 de dezembro de 2023, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas.

O conteúdo técnico deste Guia baseia-se no documento “*ICH S12 Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products*” que descreve:

- a) avaliação de biodistribuição (BD) durante o desenvolvimento não clínico de um produto de terapia gênica;
- b) o design geral de estudos de BD não clínicos;
- c) a interpretação e aplicação de dados de BD; e,
- d) facilitar o desenvolvimento não clínico de produtos de terapia gênica enquanto se mantém de acordo com os princípios dos 3Rs.

O Guia S12 do ICH foi submetido à Consulta Regional no Brasil sendo submetido à sociedade em geral, com participação do Comitê Técnico de Terapias Avançadas (CAT) da Anvisa, por meio do Edital de Chamamento Público nº 11, de 07/07/2021, publicado no Diário Oficial da União (D.O.U.), do dia 9 de julho, com prazo de 60 dias para participação. As contribuições recebidas da sociedade brasileira foram devidamente enviadas ao Comitê Técnico do ICH, que inclui representantes da Anvisa. No início de 2023 o documento final foi adotado e disponibilizado para implementação dos países membros.

SUMÁRIO

1.	ESCOPO.....	5
2.	INTRODUÇÃO.....	5
3.	DEFINIÇÃO DE BIODISTRIBUIÇÃO (BD) NÃO CLÍNICA	5
4.	MOMENTO DA AVALIAÇÃO DA BD NÃO CLÍNICA	6
5.	DESENHO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE BD	6
6.	CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS.....	8
7.	APLICAÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE BD	10
8.	NOTAS	10
9.	GLOSSÁRIO.....	11
10.	REFERÊNCIAS	12

1. ESCOPO

Os produtos de terapia gênica (TG), que integram os produtos de terapias avançadas, são produtos ou medicamentos biológicos especiais que medeiam seus efeitos por meio da expressão (transcrição ou tradução) de materiais genéticos transferidos. Alguns exemplos de produtos de TG podem incluir ácido nucleico purificado (por exemplo, plasmídeos e RNA), ácidos nucleicos transferidos por vetores virais e não virais, microrganismos (por exemplo, vírus, bactérias, fungos) geneticamente modificados para expressar transgenes, células humanas geneticamente modificadas *ex vivo* e produtos de TG de edição de genoma.

Vírus oncolíticos, não modificados geneticamente para expressar um transgene, não são considerados produtos de TG, apesar disso, os princípios descritos neste guia também podem ser aplicáveis. As vacinas profiláticas para agentes infecciosos e os oligonucleotídeos quimicamente sintetizados ou os seus análogos, que não são produzidos utilizando um processo biotecnológico de fabricação, não são considerados produtos de TG e estão fora do âmbito de aplicação da presente orientação.

Avaliação do perfil não-clínico de disseminação de um produto de TG está fora do escopo desta orientação. “Disseminação” (do inglês, *shedding*) é a liberação de um produto de TG para fora do corpo, por meio de excreções e secreções (fezes, urina, saliva, fluidos nasofaríngeos) ou por intermédio da pele (pústulas, feridas).

Análise da integração genômica e integração em linhagem germinativa dos produtos de TG também estão fora do escopo desta orientação.

Considerações sobre esses aspectos não clínicos podem ser encontradas em documentos relacionados publicado pelo ICH (1,2).

2. INTRODUÇÃO

2.1 Objetivos do Guia ICH S12

O objetivo deste guia é fornecer recomendações harmonizadas para a realização de estudos e delineamento de avaliações não clínicas de biodistribuição (BD) para o desenvolvimento de produtos de terapia gênica - TG.

Também são disponibilizadas considerações para a interpretação e aplicação dos dados de BD para apoiar um programa de desenvolvimento não clínico e o desenho de ensaios clínicos.

As recomendações contidas nesta diretriz visam facilitar o desenvolvimento de produtos de TG, evitando o uso desnecessário de animais, conforme os princípios dos 3Rs (*reduce/refine/replace*).

2.2 Antecedentes

A compreensão do perfil de BD de um produto de TG, após a sua administração *in vivo*, é um elemento importante do programa de desenvolvimento não clínico. Os dados de BD contribuem para a interpretação e o desenho dos estudos não clínicos de farmacologia e toxicologia, realizados para apoiar ensaios clínicos de fase inicial na população-alvo. Este documento oferece uma definição harmonizada entre as autoridades reguladoras e traz considerações gerais para a avaliação da BD de produtos de TG. Com os contínuos avanços científicos no campo da Terapia Gênica, incentiva-se a incorporação deste tópico nas discussões regulatórias sobre o programa não clínico de um produto de TG.

3. DEFINIÇÃO DE BD NÃO CLÍNICA

Biodistribuição (BD) é a distribuição, persistência e depuração *in vivo* de um produto de TG no local de sua administração e em tecidos-alvos e não alvos, incluindo biofluidos (por exemplo, sangue, líquido cefalorraquidiano, fluído vítreo).

A avaliação não clínica da BD envolve o uso de métodos analíticos para detectar, nas amostras coletadas, o produto de TG e o material genético transferido, podendo incluir métodos para detectar o produto da expressão do material genético transferido.

4. MOMENTO DA AVALIAÇÃO DA BD NÃO CLÍNICA

Recomenda-se que os dados de BD estejam disponíveis durante a avaliação e a interpretação dos achados farmacológicos e toxicológicos não clínicos.

Dados não clínicos de BD também podem contribuir para o delineamento de um ensaio clínico *First in Human* (FIH) (ver seção 6).

É importante que a avaliação não clínica da BD seja concluída antes do início do ensaio clínico.

5. DESENHO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE BD

5.1 Considerações Gerais

Os estudos não clínicos para avaliação da BD podem ser realizados como estudos independentes ou em conjunto com estudos não clínicos de farmacologia e toxicologia. Assim, neste documento, o termo “estudo da BD” representa qualquer um desses cenários.

É essencial que o estudo não clínico da BD seja realizado em uma espécie ou um modelo animal biologicamente relevante (ver seção 5.3) após a administração de um produto de TG representativo do produto clínico pretendido (ver seção 5.2, para possíveis cenários alternativos). É importante que a via de administração (VDA) reflita, na medida do possível, a VDA clínica pretendida e que os níveis de dose estudados forneçam uma caracterização suficiente do perfil de BD (ver seção 5.5).

É importante verificar a qualidade, a integridade e a confiabilidade dos dados da avaliação da BD.

Em princípio, são aceitáveis estudos não clínicos de BD não conduzidos em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório (BPL). No entanto, quando a avaliação de BD é realizada como parte de um estudo de toxicologia em conformidade com BPL, é crucial que todas as avaliações durante a vida do estudo e os procedimentos de coleta de amostras permaneçam em conformidade com as BPL. As análises de amostras para a BD podem ser conduzidas em uma maneira não BPL.

Considerações específicas relativas aos produtos de TG com células geneticamente modificadas *ex vivo* são abordadas na seção 6.5.

5.2 Artigo Teste

O artigo teste administrado nos estudos não clínicos de BD precisa ser representativo do produto de TG pretendido para uso clínico, levando em consideração o processo de fabricação, as características importantes do produto (por exemplo, título) e a formulação clínica final.

Em algumas situações, dados não clínicos de BD gerados com um produto de TG que consista no mesmo vetor pretendido para uso clínico com um transgene terapêutico diferente ou um gene marcador de expressão (por exemplo, vetor de vírus adenoassociado com o mesmo sorotipo e promotor que direciona a expressão de um transgene de proteína fluorescente) podem ser aproveitados para apoiar o perfil de BD (ver seção 6.7).

5.3 Espécies ou Modelos Animais

Importante que a avaliação da BD seja realizada em uma espécie ou um modelo animal biologicamente relevante que suporte a transferência e a expressão do material genético (Nota 1).

Os fatores de seleção podem incluir diferenças entre as espécies em relação ao tropismo tecidual do produto de TG; à eficiência da transferência gênica e à expressão do transgene em tecidos/células alvos e não alvos. Se estiver trabalhando com um vetor viral competente em replicação, é importante que a espécie ou o modelo animal seja permissivo à replicação vetorial.

A influência da espécie, sexo, idade, condição fisiológica (por exemplo, animal saudável *versus* modelo da doença) no perfil da BD também pode ser importante.

Além disso, considera-se avaliar o potencial de a espécie animal desenvolver uma resposta imune contra o vector e/ou produto de expressão administrado (ver seção 6.4).

5.4 Tamanho do Grupo e Sexo dos Animais

Recomenda-se avaliar um número adequado de animais por sexo (conforme aplicável) em cada ponto de amostragem predeterminado, a fim de gerar dados suficientes que apoiem uma avaliação abrangente da BD (ver Nota 2).

De acordo com os princípios dos 3Rs, o número total de animais pode ser um agregado de vários estudos. Importante apresentar uma justificativa para o número de animais avaliados em cada ponto de tempo, assim como para a utilização de dados combinados de vários estudos, conforme aplicável. Justificativa também deve ser fornecida quando apenas um sexo é avaliado.

5.5 Via de Administração e Seleção do Nível de Dose

A via de administração (VDA) do produto de TG pode afetar o perfil BD, assim como os tipos celulares que são transduzidos e a resposta imune, portanto, recomenda-se que o produto de TG seja administrado utilizando a VDA clínica pretendida, sempre que possível (Ver Nota 3).

Os níveis de dose selecionados para a administração do produto de TG precisam fornecer adequada caracterização do perfil de BD, auxiliando na interpretação das análises de farmacologia e toxicologia.

Recomenda-se utilizar o nível de dose mais alto avaliado como o nível de dosagem máximo esperado nos estudos toxicológicos (geralmente limitado pelo tamanho do animal, VDA/alvo anatômico ou concentração do produto de TG).

É importante que o nível de dose para a avaliação da BD seja igual ou superior ao nível máximo de dose previsto para uso clínico, porém, não excedendo o nível de dosagem mais elevado administrado no estudo toxicológico.

5.6 Coleta de Amostras

Recomenda-se que o procedimento de coleta de amostras de tecidos e biofluidos alvos e não alvos seja concebido de modo a minimizar o potencial de contaminação. É importante seguir um processo pré-definido que inclua a retenção adequada das amostras obtidas de cada animal (os que receberam controle e os que receberam o produto de TG), bem como documentar a ordem em que a amostra é coletada.

Os pontos de coleta (*timepoints*) das amostras durante o estudo não clínico de BD recomendam-se que sejam selecionados adequadamente de modo a caracterizar suficientemente as mudanças ao longo do tempo nos níveis dos produtos de TG. Pontos adicionais podem ser incluídos, se aplicável, para capturar, de forma abrangente, a duração do estado estável ou para estimar a persistência.

Considera-se, quando aplicável, incluir *timepoints* para permitir a avaliação dos níveis do produto de TG, após repetidas administrações.

Para os vetores competentes em replicação, considera-se para os *timepoints* para coleta de amostra a detecção de um segundo pico nos níveis do produto, devido à replicação vetorial e subsequente fase de depuração na(s) amostra(s) relevante(s).

Recomenda-se as amostras coletadas dos seguintes painéis de tecidos/biofluidos: local(ais) de injeção, gônadas, glândula adrenal, cérebro, medula espinhal (cervical, torácica e lombar), fígado, rim, pulmão, coração, baço e sangue. Este painel pode ser expandido dependendo de considerações adicionais, como o tipo de vetor/tropismo tecidual, o produto de expressão, VDA, fisiopatologia da doença e sexo e idade do animal. Por exemplo, tecidos/biofluidos adicionais podem incluir nervos periféricos, gânglios da raiz dorsal, líquido cefalorraquidiano, fluído vítreo, drenagem de linfonodos, medula óssea ou olhos e nervo óptico. A decisão quanto ao painel final de coleta de amostras pode ser guiada por uma compreensão do produto de TG, da população clínica alvo, da VDA e dos dados não clínicos existentes.

As amostras coletadas também podem ser analisadas quanto à presença do produto de expressão. As considerações relativas a esta avaliação são apresentadas na seção 6.2.

6. CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

6.1 Metodologias de Ensaio

A avaliação do perfil de BD requer a quantificação do material genético (DNA/RNA) do produto de TG nos tecidos/biofluidos e, se for o caso, do(s) produto(s) de expressão.

Atualmente, a quantificação do genoma vetorial e/ou DNA/RNA transgênico, em relação ao DNA genômico de entrada, é realizada por métodos bem estabelecidos de amplificação de ácido nucleico (por exemplo, qPCR, PCR digital etc.) considerados o padrão para a detecção de produtos de TG em tecidos/biofluidos, ao longo do tempo.

Quando o conteúdo celular variar significativamente em uma amostra (por exemplo, biofluidos), a concentração de DNA/RNA (exemplo, número de cópias/microL) pode ser utilizada. Experimentos de adição e recuperação do analito, considerados parte do desenvolvimento do ensaio, podem ser realizados para demonstrar a capacidade de detectar a sequência de ácido nucleico alvo em diferentes tecidos/biofluidos.

Outras técnicas podem ser utilizadas em estudos não clínicos para monitorar a BD de um vetor e/ou o(s) produto(s) de expressão. Estas incluem, mas não estão limitadas a: ensaio imunoenzimático (ELISA), imuno-histoquímica (IHC), *western blot*, hibridização *in situ* (ISH), citometria de fluxo, várias técnicas de imagem *in vivo* e *ex vivo* e outras tecnologias em evolução.

É importante fornecer descrição abrangente da metodologia e justificativa para a técnica utilizada, incluindo os parâmetros de desempenho (por exemplo, sensibilidade e reprodutibilidade) do método.

6.2 Medição de Produtos de Expressão

Embora a quantificação do material genético do produto de TG seja a principal avaliação da BD (ver seção 6.1), a determinação do nível do produto de expressão, nos tecidos/biofluidos positivos para o genoma do vetor, pode contribuir para a caracterização dos perfis de segurança e de atividade, após a administração do produto de TG.

As decisões acerca da condução de tais avaliações baseiam-se na extensão das análises não clínicas de BD necessárias para o produto de TG, que é determinada utilizando uma abordagem baseada no risco. Esta abordagem pode levar em consideração a persistência e os níveis do produto de TG nos tecidos/biofluidos; a população clínica alvo; e as preocupações potenciais de segurança, associadas com o vetor e/ou produto de expressão.

6.3 Considerações imunológicas

A imunidade pré-existente em animais, notavelmente em primatas não humanos e outras espécies não roedoras, contra um produto de TG pode afetar o perfil de BD.

Recomenda-se triar animais para uma imunidade pré-existente ao vetor antes da inclusão em um estudo não clínico. Nessas situações, é importante que esse aspecto seja levado em conta pelo método não-enviesado utilizado para randomizar os animais para os grupos de estudo.

Uma resposta imune humoral ou mediada por células direcionada ao produto de TG pode ocorrer após a sua administração. Essas respostas podem resultar em um perfil BD que não é informativo. Portanto, o pesquisador pode considerar a coleta de amostras para uma possível análise de imunogenicidade com vistas a apoiar a interpretação dos dados de BD.

A imunossupressão de animais com o único propósito de avaliar o perfil de BD não é recomendada. No entanto, se circunstâncias específicas do produto ou da espécie justificarem a imunossupressão, é importante a apresentação de justificativa técnica.

Em certos casos, devido à natureza espécie-específica do transgene, o animal pode desenvolver uma resposta imune humoral ou mediada por células contra o(s) produto(s) de expressão. Se isso ocorrer, o uso de um transgene ortólogo específico da espécie pode ser considerado para contornar os efeitos da resposta imune.

6.4 Células Geneticamente Modificadas *Ex vivo*

Considerações para a avaliação da BD de produtos de TG *ex vivo* que consistem em células geneticamente modificadas (ou seja, células que são transduzidas/transfectadas *ex vivo* e depois administradas ao animal/humano) devem incluir fatores como tipo de célula, VDA e potencial para o produto de expressão ou evento de modificação gênica afetar a distribuição esperada das células dentro do corpo (por exemplo, expressão nova ou alterada de moléculas de adesão celular).

Além disso, a ocorrência de doença do enxerto versus o hospedeiro nos animais pode complicar a interpretação da BD de células T humanas geneticamente modificadas.

Em geral, não é crítica a avaliação da BD de células geneticamente modificadas *ex vivo* de origem hematopoiética, uma vez que se espera ampla distribuição após a administração sistêmica. Se a distribuição para um órgão/tecido alvo for esperada, a avaliação da BD de tecidos selecionados pode ser considerada, na espécie/modelo animal apropriado.

6.5 Avaliação da BD em Tecidos Gonadais

É importante realizar a avaliação da BD do produto de TG nas gônadas de ambos os sexos, exceto quando a população clínica alvo é restrita a apenas um dos sexos (por exemplo, tratamento de câncer de próstata ou câncer de útero).

Se o produto de TG ou o seu material genético não indicarem persistência por meio de um método analítico adequado (ver seções 5.6 e 6.1), avaliação adicional pode não ser necessária.

A persistência do produto TG nas gônadas pode levar a estudos adicionais para determinar os níveis do produto TG nas células germinativas (por exemplo, oócitos, espermatozoides) ou células não germinativas nos animais. Esses dados, assim como outros fatores (tipo de vetor, capacidade de replicação, potencial de integração, nível de dose, VDA etc.), podem informar sobre o risco de integração inadvertida da linhagem germinativa ou modificação do genoma da célula germinativa. Consulte o documento de considerações do ICH, de 2006, acerca da integração inadvertida de vetores TG na linhagem germinativa (2) para uma discussão mais abrangente sobre esta questão.

A detecção persistente do produto TG em células não germinativas dos tecidos gonadais (por exemplo, leucócitos, células de Sertoli ou células de Leydig) pode necessitar de consideração adicional acerca de seu potencial efeito sobre a função das células não germinativas afetadas, especialmente se o tipo celular for importante para uma reprodução bem-sucedida.

6.6 Razões para Estudos Não Clínicos de BD Adicionais

Durante o desenvolvimento do produto, várias circunstâncias podem exigir a realização de estudos

adicionais para a avaliação da BD. Exemplos de possíveis cenários são fornecidos abaixo:

- Uma mudança significativa no programa de desenvolvimento clínico, tais como: uma mudança na VDA; um aumento no nível de dose do produto TG que exceda significativamente o nível de dose máximo testado nos estudos não-clínicos; alterações no regime posológico; e inclusão de outra indicação clínica que inclua ambos os sexos em vez do sexo único originalmente proposto. Avaliação adicional de BD pode ser incorporada em quaisquer estudos adicionais de farmacologia e/ou toxicologia que sejam realizados.
- Uma mudança significativa na estrutura ou sorotipo do vetor, ou quaisquer outras modificações no vetor que possam resultar em mudanças na distribuição ou expressão transgênica.
- Alterações no processo de fabricação que podem afetar a formulação final do produto TG (por exemplo, adição de excipientes que poderiam alterar o tropismo tecidual do vetor) ou atributos de qualidade relevantes do produto TG (por exemplo, atividade de transferência gênica, título do produto). Outros fatores a serem considerados sobre as mudanças de fabricação incluem o tamanho da partícula do vetor; estado de agregação; antigenicidade e potencial interação com outros componentes do hospedeiro (por exemplo, fatores séricos).

6.7 Considerações sobre abordagens alternativas

Dados de BD existentes obtidos de estudos não clínicos realizados com o mesmo produto de TG para uma indicação clínica diferente podem potencialmente ser suficientes. No entanto, considerações como nível de dose, regime posológico, VDA e mudança no promotor precisam ser levadas em conta nessa decisão.

Dados de BD obtidos com um produto de TG previamente caracterizado que tem a mesma estrutura vetorial e outras características que determinam seu tropismo tecidual, mas tem um transgene diferente, também podem potencialmente apoiar a dispensa de um estudo não clínico de BD adicional. Importante fornecer justificativa técnica para essa abordagem.

Em alguns casos, não existe uma espécie animal biologicamente relevante que possa trazer informações sobre o perfil de BD na população clínica. Por exemplo, quando o vetor se liga à molécula alvo em células humanas, mas esse alvo está ausente em células animais. Em tais circunstâncias, é importante apresentar uma discussão abrangente da questão e justificativa para apoiar uma abordagem alternativa para a avaliação não clínica da BD.

7. APLICAÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE BD

A caracterização do perfil de BD após a administração de um produto de TG em animais é um componente crítico de um programa de desenvolvimento não clínico.

Os dados não clínicos de BD contribuem para a interpretação geral dos achados do estudo, possibilitando um melhor entendimento da relação entre os vários achados (desejados e indesejados) com o produto de TG administrado.

A atribuição das descobertas, observadas nos animais, ao material genético (DNA/RNA) e/ou ao(s) produto(s) de expressão auxiliam na determinação de um potencial perfil risco benefício do produto de TG, antes da administração em seres humanos.

É importante considerar a relevância dos dados de BD para a população clínica, com base em fatores como a VDA, os níveis de dose, o regime posológico e a resposta imune animal. Esses dados também podem informar acerca de elementos de um primeiro ensaio clínico em humanos e ensaios clínicos posteriores, como o procedimento de dosagem (ou seja, intervalos de dose entre os indivíduos), o plano de monitoramento e a avaliação de acompanhamento a longo prazo.

8. NOTAS

1. Para a avaliação da BD, uma espécie ou modelo biologicamente relevante é aquele que se espera produzir um perfil de distribuição tecidual relacionado à dose do produto de TG e um produto de

expressão gênica similar àquele em humanos. Dados de apoio podem ser derivados de estudos não clínicos de BD anteriores, realizados com produtos de TG compostos pela mesma estrutura vetorial, incluindo o mesmo elemento que determina o tropismo tecidual (por exemplo, capsídeo do vetor) e o promotor do transgene de interesse. Também podem ser utilizados como apoio dados de ensaios clínicos ou literatura publicada revisada por pares. Os dados de apoio necessitam ser provenientes de estudos em que o produto TG tenha sido fabricado por um processo semelhante e em que o nível de dose e a VDA sejam similares à utilização proposta pelos patrocinadores. Para consideração específica acerca da idade dos animais experimentais, o apêndice A do guia ICH S11 disponibiliza informações comparativas sobre a maturação dos órgãos entre as espécies (3).

2. Em geral, recomenda-se que sejam avaliados no mínimo 5 roedores ou 3 não roedores por sexo/grupo/*time point*. Importante apresentar justificativa técnica para o número de animais, incluindo o número/sexo.
3. Para cada sistema de entrega utilizado, é importante fornecer dados que verifiquem o volume e o nível de dose do produto de TG administrado nos animais. Essas informações podem afetar a interpretação do perfil de BD resultante. Se um novo sistema de entrega estiver planejado para uso em ensaios clínicos, considere a coleta de dados de BD em conjunto com os estudos de farmacologia e/ou toxicologia realizados com esse sistema ou seu equivalente.

9. GLOSSÁRIO

BD:

Biodistribuição.

Produtos de expressão:

Moléculas como RNA e proteína, produzidas nas células a partir dos materiais genéticos transferidos.

Produtos de terapia gênica (TG):

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. São medicamentos que medeiam o seu efeito pela expressão (transcrição/tradução) de materiais genéticos transferidos, ou pela alteração específica de um genoma alvo em células humanas.

Transferência gênica:

Entrega de material genético terapêutico para as células, por meio da utilização de vetores (por exemplo, transdução para vetores virais e transfecção para plasmídeos).

Persistência:

A presença contínua de sequências gênicas transferidas ou modificadas no hospedeiro após exposição aguda ao produto de TG, devido à integração da sequência genética no genoma do hospedeiro, deleção, inserção ou modificação após a edição do genoma, e devido também a infecção latente com o vetor viral que carrega o transgene ou à transferência de material genético na forma episomal.

VDA:

Via de administração.

Tropismo tecidual:

Para os produtos TG, a propensão de um determinado vetor para transduzir ou transfectar um grupo distinto de tecidos (ou células).

Transgene:

Material genético transcricional ou translacionalmente ativo, transferido por um vetor, destinado a conferir atividade biológica após sua expressão nas células.

Um transgene ortólogo específico da espécie refere-se a um gene introduzido em um organismo (transgene) que é geneticamente semelhante a um gene existente na espécie de destino. A ortologia indica uma relação evolutiva entre os genes, sugerindo que eles derivam de um ancestral comum. No contexto de um transgene, isso implica que o gene introduzido compartilha uma origem evolutiva com genes nativos da espécie.

Vetores:

Veículos ou carreadores responsáveis pela entrega da terapia gênica, contendo material genético terapêutico transcricional/translacionalmente ativo ou material genético para alterar o genoma do hospedeiro. É fabricado para transferir o material genético para as células. Eles incluem vírus geneticamente modificados, como adenovírus ou vírus adenoassociados, e vetores não virais, como plasmídeos e microrganismos modificados por genes, e podem incluir nanopartículas direcionadas que têm a capacidade de transferir materiais genéticos ou componentes de edição gênica para as células.

10. REFERÊNCIAS

1. *ICH Considerations: General Principles to Address Virus and Vector Shedding*, junho de 2009.
2. *ICH Considerations: General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors*, out de 2006.
3. *ICH Guideline S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals*, abr 2020

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br