

4. Medicina Regenerativa

Palco	Nível de prontidão da tecnologia	Definição
Ideação	TRL-1	Os resultados científicos são revisados e avaliados como base para conceituar novas tecnologias.
Prova de Princípio	TRL-2	Desenvolvimento de Hipóteses e Desenhos de Protocolos Experimentais - Hipótese(s) gerada(s), planos de pesquisa e/ou protocolos são desenvolvidos.
Prova de Conceito demonstrada	TRL-3	<p>Identificação do Alvo /Candidato e sua Caracterização</p> <p>Registro obrigatório do Comitê Institucional de Pesquisa em Células-Tronco (ICSCR) e do Comitê de Ética Institucional (IEC), no National Apex Committee for Stem Cell Research and Therapy (NAC-SCRT) e CDSCO, respectivamente</p> <p>Iniciar pesquisa, coleta de dados e análise para testar hipóteses. Explore conceitos alternativos, identifique e avalie tecnologias e componentes críticos.</p> <p>-Coleta da amostra após consentimento informado do doador voluntário e início da caracterização do(s) candidato(s).</p> <p>-Eficácia preliminar demonstrada <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar alvo e/ou candidato. • Demonstrar atividade <i>in vitro</i> do (s) candidato(s) • Gerar dados preliminares <i>in vivo</i> como prova de conceito de eficácia (não-GLP).
Prova de conceito estabelecida	TRL-4	<p>Otimização de Candidatos e Não-GLP <i>In Vivo</i> Demonstração de Atividade e Eficácia</p> <p>Modelos Animais: Iniciar o desenvolvimento de modelos animais apropriados e relevantes para as indicações desejadas e realizar toxicidade e eficácia não BPL <i>in vivo</i></p> <p>Ensaio: Iniciar o desenvolvimento de ensaios apropriados e relevantes e reagentes associados para as indicações desejadas.</p> <p>Fabricação: Fabricar quantidades em escala laboratorial (ou seja, não GMP) de produto a granel e produto formulado proposto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar atividade <i>in vivo</i> sem BPL e potencial de eficácia consistente com o uso pretendido do produto (ou seja, dose, horário, duração, via de administração e rota).

		<ul style="list-style-type: none"> • Conduzir estudos iniciais de toxicidade não GLP e determinar farmacodinâmica e farmacocinética e/ou resposta imune em modelos animais apropriados (conforme aplicável). • Iniciar experimentos para determinar ensaios, parâmetros, marcadores substitutos, correlatos de proteção e endpoints a serem usados durante períodos não clínicos e clínicos estudos para posterior avaliação e caracterização do(s) candidato(s).
Validação em estágio inicial	TRL-5	<p>Caracterização Avançada de Candidatos e Início do Desenvolvimento de Processos BPF</p> <p>Modelos Animais : Desenvolvimento de modelos animais para estudos de eficácia e variação de dose.</p> <p>Ensaio: Iniciar o desenvolvimento de ensaios em processo e métodos analíticos para caracterização e liberação de produtos, incluindo avaliações de potência, pureza, identidade, força, esterilidade e qualidade, conforme apropriado.</p> <p>Fabricação: Iniciar o desenvolvimento de processos para fabricação em pequena escala passíveis de BPF.</p> <p>Perfil do produto-alvo: Deve ser considerado um esboço preliminar do perfil do produto-alvo , incluindo o prazo de validade, as condições de armazenamento, a embalagem e o transporte, a fim de garantir que a utilização prevista do produto é coerente com a utilização prevista</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstrar características aceitáveis de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação e/ou respostas imunes em estudos em animais sem GLP, conforme necessário para o depósito de IND (quando necessário). • Continuar estabelecendo correlatos de proteção, endpoints e/ou marcadores substitutos para eficácia para uso em futuros estudos de BPL em modelos animais. Identificar dose minimamente eficaz para facilitar a determinação da dose "humanizada" <p>Pedido submetido ao Cell Biology Based Therapeutic Drug Evaluation Committee (CBBTDEC) constituído pelo CDSCO para realização de ensaios clínicos baseados em terapia celular.</p>

	TRL-6	<p>Produção de lotes piloto GMP , submissão de IND e ensaio(s) clínico(s) de fase 1</p> <p>Modelos Animais : Continuar o desenvolvimento de modelos animais através de estudos de toxicologia, farmacologia e imunogenicidade.</p> <p>Ensaio(s): Qualificar ensaios para controle de qualidade de fabricação e imunogenicidade, se aplicável.</p> <p>Perfil do produto de destino : atualize o perfil do produto de destino conforme apropriado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conduzir estudos não clínicos de BPL para toxicologia, farmacologia e imunogenicidade, conforme apropriado. <p>Fabricação: Fabricar lotes-piloto em conformidade com GMP .</p>
--	-------	--

		<p>Fabricar, liberar e conduzir testes de estabilidade de produtos a granel e formulados em conformidade com GMP em apoio ao IND e aos ensaios clínicos e submeter o pacote de Investigational New Drug (IND) ao DCGI e conduzir ensaios clínicos de Fase 1 para determinar a segurança e a farmacocinética do artigo de teste clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conclua o(s) ensaio(s) clínico (s) de Fase 1 que estabeleçam uma segurança inicial, farmacocinética e imunogenicidade avaliação conforme apropriado.
Validação palco rdia	TRL-7	<p>Scale-up, Início da Validação do Processo de BPF e Ensaio(s) Clínico(s) de Fase 2</p> <p>Aumentar a escala e iniciar a validação do processo de fabricação de BPF. Conduzir estudos de eficácia em animais, conforme apropriado, para conduzir ensaios clínicos de Fase 2.</p> <p>Modelos Animais : Refinar o desenvolvimento de modelos animais em preparação para estudos fundamentais de eficácia animal de GLP.</p> <p>Ensaio(s): Validar ensaios para controle de qualidade de fabricação e imunogenicidade, se aplicável.</p> <p>Fabricação: Aumentar a escala e validar o processo de fabricação de BPF. Iniciar estudos de estabilidade do produto GMP em uma formulação, forma de dosagem e recipiente consistente com o perfil do produto alvo. Iniciar a validação do processo de fabricação e a produção de lotes de consistência.</p> <p>Perfil do produto de destino : atualize o perfil do produto de destino conforme apropriado.</p> <p>Realizar estudos de eficácia animal de BPL conforme apropriado para o produto nesta fase.</p>

Concluir ensaios clínicos de segurança expandidos ,
conforme apropriado para o produto (por exemplo, Fase 2)

Pré-comercialização	TRL-8	<p>Conclusão da Validação de BPF e Fabricação de Lotes de Consistência, Estudos Fundamentais de Eficácia Animal ou Ensaios Clínicos³ e Aprovação ou Licenciamento DCGI</p> <p>Finalizar o processo de fabricação de BPF. Conclua estudos de eficácia em animais essenciais ou ensaios clínicos (por exemplo, Fase 3) e/ou ensaios clínicos de segurança expandidos, conforme apropriado. Preparar e enviar NDA/BLA.</p> <p>Fabricação: Validação completa e fabricação de lotes de consistência em escala compatível com os requisitos DCGI. Estudos completos de estabilidade em apoio à datação de validade do rótulo.</p> <p>Perfil do Produto Alvo : Finalize o Perfil do Produto Alvo em preparação para a aprovação da FDA.</p> <p>Conclua estudos de eficácia de BPL em animais ou ensaios clínicos fundamentais (por exemplo, Fase 3) e quaisquer ensaios de segurança clínica expandidos adicionais, conforme apropriado para o produto.</p> <p>Preparar e submeter o Novo Pedido de Medicamento (NDA) ou o Pedido de Licenciamento Biológico (BLA) ao DCGI.</p> <p>Obter aprovação ou licenciamento da FDA</p>
Comercialização e estudos pós-mercado	TRL-9	<p>Atividades Pós-Licenciamento e Pós-Aprovação</p> <ul style="list-style-type: none">• Iniciar estudos pós-licenciamento/pós-aprovação e de Fase 4 (compromissos pós-comercialização), como vigilância de segurança, estudos para apoiar o uso em populações especiais e ensaios clínicos para confirmar a segurança e eficácia conforme viável e apropriado.