

# CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS



## Artigo Especial: Produtos de terapias avançadas no Brasil: panorama regulatório

João Batista Silva Junior<sup>a,b</sup>, Antonio Alfredo Rodrigues e Silva<sup>b</sup>, Francielli Cristine Cunha Melo<sup>b</sup>, Melina Cossote Kumoto<sup>b</sup>, Renata Miranda Parca<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup>Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

### PALAVRAS-CHAVES

Terapia gênica  
Produto de terapia avançada  
Anvisa  
Ensaio clínico  
Aprovação regulatória

### RESUMO

Os produtos de terapia avançada, considerados medicamentos especiais, requerem registro sanitário na Anvisa para uso e comercialização no Brasil. Compreendem os produtos de terapia celular avançada, produtos de engenharia tecidual e produtos de terapia gênica que requerem, por sua complexidade, inovação e riscos, vias regulatórias otimizadas para seu desenvolvimento e monitoramento do ciclo de vida. Os elementos científicos e o cumprimento dos aspectos regulatórios aplicáveis são pilares fundamentais para o avanço nos ensaios clínicos, a comprovação positiva do perfil benefício-risco e para a definição dos atributos críticos da qualidade, na perspectiva de disponibilização de produtos seguros, eficazes e de qualidade à população. Os modelos de aprovação destes produtos no Brasil adaptam-se às especificidades e características da tecnologia e da população-alvo de pacientes, com análises regulatórias aceleradas, uso em situações emergenciais mediadas por controles de riscos e mecanismos específicos de monitoramento, principalmente relacionados às doenças raras e sem alternativas terapêuticas. O acesso oportuno ao produto de terapia avançada com segurança, eficácia e qualidade envolve elementos normativos inovadores que incluem acompanhamento de longo prazo da segurança e eficácia, dos requisitos adaptados da farmacovigilância, bem como os mecanismos de rastreabilidade de materiais de partida, produtos e pacientes.

Correspondência:  
E-mail: batista.junior@anvisa.gov.br

## INTRODUÇÃO

Sangue, tecidos, células, órgãos humanos se constituem em alternativas terapêuticas, reguladas no Brasil como produtos de alta vigilância, convergindo para o modelo regulatório internacional prevalente (1-4). Não sendo passíveis de registro sanitário na Anvisa, produzidos ou manipulados em estabelecimentos de saúde diferenciados, o controle sanitário da qualidade e segurança destes produtos são derivados de ações de fiscalização de Boas Práticas aplicadas à cadeia produtiva, de distribuição e de uso terapêutico (5-7). Já os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa, denominados medicamentos, são registrados no Brasil e no mundo, por meio de exaustiva comprovação de sua segurança, eficácia e qualidade, frente a uma autoridade sanitária competente (8,9). Por outro lado, em que pese a similaridade das funções terapêuticas dos medicamentos e dos produtos à base de sangue, tecidos, células e órgãos, os modelos regulatórios de ambos são diferenciados com base no potencial de risco acrescido pelo desenvolvimento tecnológico e uso clínico inovador.

Os avanços na biotecnologia conduziram a uma nova perspectiva de produtos inovadores que se utilizam do potencial celular e genético, por meio de técnicas de cultivo celular, ciências dos materiais e tecnologia do DNA recombinante (10,11). Neste contexto, uma classe de produtos à base de células, tecidos e genes humanos tem sido desenvolvida e aprovada como novo arsenal terapêutico (12). São denominados Produtos de Terapias Avançadas (PTA) que se destinam ao tratamento, à prevenção ou ao suporte diagnóstico de doenças, compreendendo os produtos de terapia celular avançada, os produtos de terapia gênica e os produtos de engenharia tecidual, podendo ser combinados ou não com dispositivos médicos (13-17).

Um ambiente regulatório fragilizado coloca em risco a saúde das pessoas por meio da permissibilidade do uso indiscriminado de produtos inseguros e sem eficácia comprovada, agravado pelas profundas assimetrias de informação e externalidades negativas. Soma-se a este quadro o perigoso marketing direto ao consumidor sobre as intervenções com células-tronco e outros produtos avançados não aprovados (18-21). Segundo relatos disponíveis na EuroStemCell (18), na Alemanha antes de 2012 observava-se diversas empresas e centros médicos prometendo cura de doenças intratáveis, como Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e outras, com injeções de células-tronco autólogas, alegando efeitos promissores exagerados, de altos custos e de elevados riscos sanitários (19-21).

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde – OPAS/OMS (15), na região das Américas observa-se fenômeno similar de proliferação de propagandas médicas que prometem à população o acesso a terapias celulares, que em muitos casos, não têm a mínima fundamentação científica de segurança, eficácia e qualidade, acarretando riscos clínicos críticos aos pacientes. Neste sentido, em alerta sobre o uso indiscriminado de células-tronco nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) (22), agência reguladora americana, informou que terapias com células-tronco não comprovadas e autorizadas podem ser particularmente inseguras aos pacientes. Em artigo do *The New England Journal of Medicine* (2017) (23), sobre os benefícios e riscos da terapia celular, a FDA descreve que os ensaios clínicos com estes produtos são derivados principalmente de pequenas

pesquisas não controladas, com relatos pouco confiáveis sobre a eficácia. Segundo a Agência a literatura científica está repleta de descrições de casos clínicos de intervenções terapêuticas com células que, em última análise, provou-se ineficaz ou prejudicial, quando estudadas em ensaios bem controlados. Outrossim, a European Medicine Agency (EMA) (24), em documento publicado em 2020, descreve que “pacientes que usam terapias não comprovadas ou não regulamentadas, baseadas em células e genes, têm sofrido efeitos colaterais graves, às vezes fatais, incluindo infecções, reações imunológicas indesejadas, formação de tumores (...)” ressaltando que células aplicadas em pacientes com objetivo de exercer função distinta da original ou células que foram manipuladas substancialmente agregam riscos e devem ser regulamentadas com o mesmo rigor regulatório de medicamentos.

Preocupada com a situação relatada internacionalmente e detectando casos similares em processos fiscalizatórios no Brasil, em 2012, a Anvisa iniciou ampla discussão científica e social, com capítulos também de cunho jurídico (25) sobre a regulação de terapia celular e avançada, que culminaram em 2018 com publicação das primeiras normas sanitárias brasileiras aplicadas aos PTA, determinando a estes produtos o conceito de “medicamentos especiais”. Considerando a convergência regulatória internacional, o Brasil vem estruturando o marco normativo infraconstitucional com estabelecimento de regras e pressupostos para manipulação das células e genes humanos e sua transformação em produtos com finalidade terapêutica, a serem registrados e comercializados, com o propósito de dignificação da vida daqueles que possam ser por eles tratados (17). Saliente-se que outro ponto crucial derivado dos preceitos constitucionais brasileiros é a garantia de captação gratuita das células, tecidos e outras partes do corpo a serem empregados como materiais de partida na fabricação dos PTA, por doação livre, espontânea e informada, de modo a afastar o risco de qualquer abuso (17). O objetivo deste artigo é apresentar sumariamente o modelo regulatório brasileiro aplicado aos PTA considerando seu ciclo de desenvolvimento, aprovação e monitoramento pós comercialização. Trata-se de estudo exploratório, de revisão documental. Foram utilizados, além da bibliografia científica relacionada, documentos oficiais da Anvisa, FDA, EMA e outros referentes à regulação de PTA.

### Conceitos Regulatórios

Bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária são aqueles que envolvem a possibilidade de risco à saúde pública incluindo os obtidos por meio de engenharia genética ou por outro procedimento biotecnológico (26). É neste contexto jurídico, determinado pela Lei 9782/99 (26) que se enquadram os PTA para fins de pesquisa clínica ou uso terapêutico no Brasil. Na mesma direção que EMA (13) e FDA (14); a Anvisa (16), no Brasil, definiu os produtos de terapias avançadas como uma categoria especial de medicamentos, passíveis dos mesmos mecanismos regulatórios (27,28). A definição da tipologia dos PTA nas normativas brasileiras é fundamental para estabelecer os requisitos de mitigação de riscos sanitários. Os produtos categorizados para fins regulatórios e seus conceitos são descritos no Quadro 1 abaixo.

**Quadro 1.** Definição regulatória para os produtos de terapia avançadas no Brasil, 2021.

<b>Termo</b>	<b>Conceito</b>
Produtos de terapia avançada (PTA)	Categoria especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica.
Produto de Terapia Celular Avançada (PTCA)	Produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, com finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de modo de ação principal metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador.
Produto de Engenharia Tecidual (PET)	Produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador.
Produto de Terapia Gênica (PTG)	Produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, com objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico.
Manipulação mínima	Processamento das células ou tecidos que não altera de forma significativa as características biológicas. São considerados manipulação mínima os atos de cortar, separar, centrifugar, imergir ou preservar em soluções antibióticas, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, criopreservar ou vitrificar, entre outros.
Manipulação Extensa	Processamento das células e tecidos que altera qualquer de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. É todo processamento de células e tecidos que não configura manipulação mínima. Todo tipo de cultivo celular é considerado manipulação extensa.
Produto de terapia avançada classe I	Produto de terapia celular avançada submetido a manipulação mínima e que desempenha no receptor função distinta da desempenhada no doador.
Produto de terapia avançada classe II	Produto de terapia celular avançada submetido a manipulação extensa, produto de engenharia tecidual e produto de terapia gênica

Fonte: RDC 505/2021 (29)

Utilizando estes conceitos regulatórios estabelece-se uma diferenciação entre produtos baseados em células e tecidos considerados como terapias avançadas e produtos que envolvem células, tecidos e órgãos humanos, como terapias convencionais, aplicadas em procedimentos de transfusão, transplantes e enxertos. O cerne da diferenciação dos produtos terapêuticos à base de partes do corpo humano determina-se pelo incremento tecnológico e indicação clínica inovadora presente nos PTA. Por exemplo, a seleção de células por aférese de sangue periférico para obter uma maior concentração de células-tronco/progenitoras hematopoiéticas (CPH) para transplante é considerada uma terapia celular com manipulação mínima, sendo estas células utilizadas na mesma função essencial e na mesma anatomia ou histologia de origem. Usando o mesmo exemplo das CPH, quando estas células sofrem multiplicação e diferenciação em cultura, sob condições específicas, é considerada uma manipulação substancial ou extensa, porque as características de multipotência e a capacidade de autorrenovação celular são alteradas (30).

Uma importante derivação do conceito de produto de terapia gênica (PTG) é a atribuição de seu efeito terapêutico, profilático ou de diagnóstico diretamente à sequência de ácido nucléico recombinante ou ao produto da expressão genética desta sequência terapêutica. Estes tipos de PTA abarcam os produtos que medeiam seus efeitos terapêuticos por transcrição e/ou tradução de material genético transferido por meio de vetores de transferência (virais ou não-virais) às células do paciente, na modalidade in vivo ou ex vivo. Saliente-se, entretanto, que as vacinas contra doenças infecciosas à base de material genético de microorganismos não são incluídas na classe de PTG (31). Outro exemplo que não se enquadram como PTG são os produtos à base de vírus oncolíticos selvagens se estes não possuírem ácido nucleico recombinante (32). Além disso, também é importante ressaltar do ponto de vista regulatório que produtos à base de

células T, geneticamente modificadas, as chimeric antigen receptor – T cells (CAR-T), são classificados como produtos de terapia gênica ex vivo.

### Regulando Terapias Avançadas no Brasil

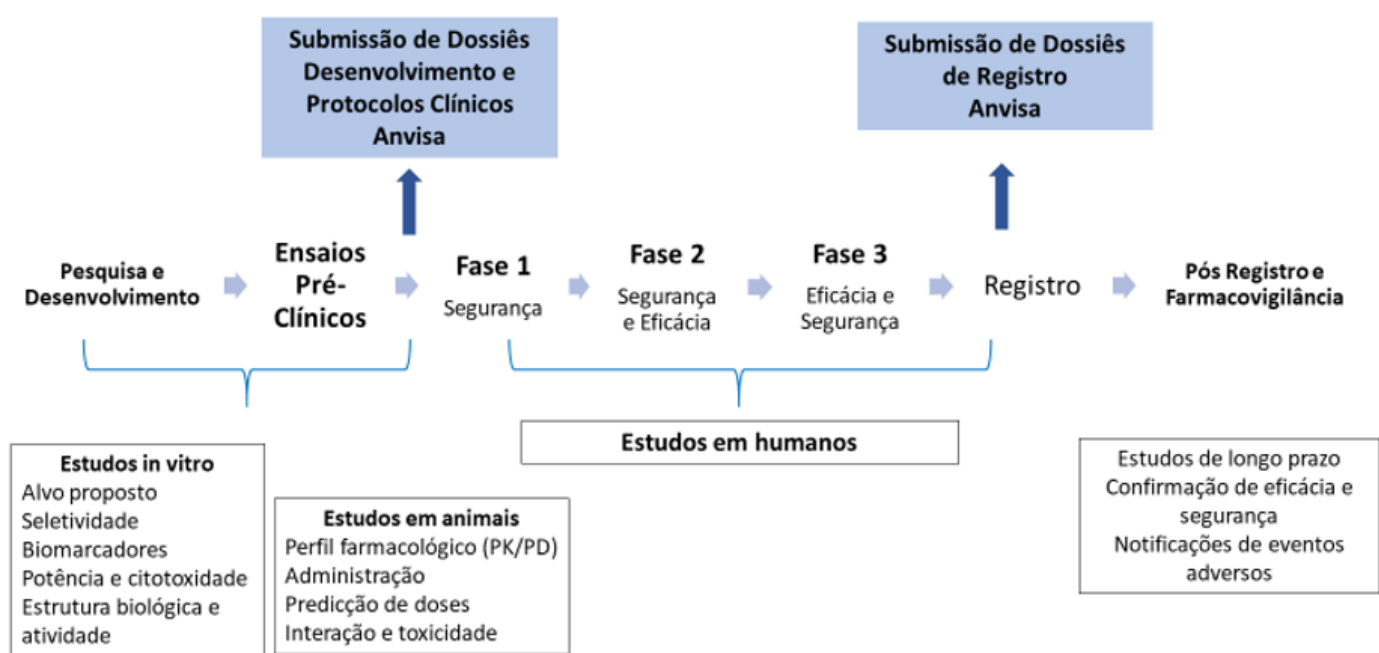
Conforme determinado pelas leis sanitárias brasileiras, nenhum PTA, inclusive os importados, poderá ser fabricado, comercializado ou administrado ao paciente antes de registrado na Anvisa (33). A aprovação do registro de PTA no Brasil segue a mesma estrutura e abordagem utilizadas para qualquer outro medicamento, conforme esquematizado na Figura 1. A empresa interessada deve demonstrar: (1) os aspectos de qualidade (caracterização, processo de produção e controle, gestão de riscos); (2) o perfil de segurança (características farmacológicas/toxicológicas essenciais) e a prova de conceito do produto, em modelos in vitro e in vivo; e (3) o perfil de segurança em humanos e os resultados de eficácia para a(s) indicação(ões), dosagem(ns) e população(ões) alvo estabelecidas (29).

### Aspectos dos Ensaios Clínicos

A Anvisa inicia o processo de acompanhamento regulatório do desenvolvimento de um produto novo na fase dos ensaios clínicos. Sempre que se há intenção de iniciar estudos clínicos com um novo PTA no Brasil é necessária aprovação prévia na Anvisa, inclusive quando se estuda uma nova indicação ou via diferente de administração de um produto que já registrado. A Agência concede a permissão para a realização de pesquisa clínica do produto investigacional com o objetivo de determinar os elementos de sua segurança clínica, de sua eficácia e dos atributos da qualidade, sob processo conduzido de forma controlada e por patrocinadores e pesquisadores responsáveis (34).

Os elementos científicos e o cumprimento dos aspectos regu-

Figura 1. Visão geral do desenvolvimento e regulação de novos produtos terapêuticos, 2021.



PK/PD: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics.

laboratórios são pilares fundamentais para o avanço nos processos de desenvolvimento de um produto terapêutico. No Brasil, três instituições públicas podem atuar com funções complementares na supervisão dos ensaios clínicos em PTA. A aprovação dos aspectos éticos e sociais dos estudos envolvendo seres humanos é de responsabilidade da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do Sistema CEP/CONEP. Paralelamente, a Anvisa avalia os aspectos da qualidade e segurança do produto investigacional, por meio de revisão criteriosa do processo de fabricação (e seus controles), dos testes de caracterização (identidade, pureza, potência, outros) e de esterilidade do produto acabado e intermediários do processo, bem como a validade científica do protocolo proposto, ou seja, a capacidade dos desenhos em comprovar eficácia e segurança do produto, para permitir uma avaliação de riscos e benefícios. Salienta-se que na fase de desenvolvimento clínico de produtos de terapia gênica também é importante a avaliação da biossegurança do componente identificado como um organismo geneticamente modificado, que é realizada pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio (34).

Um dossiê de ensaio clínico deve ser composto pelos seguintes documentos: 1) plano de investigação clínica do PTA investigacional, que contemple informações sobre o processo de desenvolvimento clínico do produto, 2) protocolo específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil, 3) brochura do pesquisador, que contenha as informações mínimas sobre os dados pré-clínicos e clínicos do produto e 4) os documentos da comprovação da qualidade do processo fabril. Na Anvisa, particularmente na Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO), os dossiês de PTA são avaliados por equipes de especialistas, que podem a qualquer momento solicitar avaliação de especialistas externos ad hoc, inscritos na Rede de Especialistas em Terapia Avançada – RENETA ou membros da Câmara de Assessoramento Técnico em Terapia Avançada (CAT) da Anvisa, dependendo do produto e sua aplicação clínica. O fluxo geral de submissão de docu-

mentos à Anvisa prevê prazos de análise da Agência por tipo e complexidade técnica de dossiê, sendo 180 dias para o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA) e 30 dias para o Dossiê Simplificado para Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada Investigacional (DSCTA). A definição de prazos para a conformação do processo avaliativo e decisório da Anvisa e para as respostas e adequações do patrocinador é um fator importante para um processo regulatório transparente e previsível (35).

Para o início dos ensaios clínicos, é essencial o fornecimento de dados robustos e específicos de pesquisas pré-clínicas, realizadas, preferencialmente, em ambiente de Boas Práticas Laboratoriais (BPL) com o produto investigacional. Visando a análise regulatória, é importante que o patrocinador demonstre como foram realizados os estudos pré-clínicos e respectivos resultados, incluindo-se estudos de farmacologia e toxicologia, sejam in vitro ou in vivo, de preferência em modelos animais relevantes. Tais estudos devem gerar dados que permitam verificar se o produto é razoavelmente seguro para testes iniciais em humanos. Os dados pré-clínicos devem ser adequados para apoiar o ensaio clínico proposto com recomendação de dose segura, esquema de escalonamento e via de administração (36). Experiências prévias do produto em pacientes, quando houver, mesmo em situações de uso emergencial, podem ser incorporadas às informações para corroborar com os dados pré-clínicos. Em termos de terapias gênicas, questões específicas devem ser estudadas na fase pré-clínica, por exemplo, estudos de prova de conceito, biodistribuição do produto, nível e persistência da expressão gênica, alteração em linhagem germinativa e outros. Os estudos de toxicologia devem levar em consideração também o risco dos vetores utilizados e seu potencial de mutagênese insercional.

A estruturação básica do desenvolvimento clínico é geralmente dividida em três fases, com cada uma fornecendo subsídios e suporte para a próxima etapa, com dados robustos que corro-

borem com o balanço positivo de benefícios e riscos (36). Uma das fases de importante atenção pelo regulador é quando se usa pela primeira vez o PTA em seres humanos, o que denota elemento de maiores riscos devido às incertezas, imprevisibilidades e limitações dos dados pré-clínicos na predição de segurança e eficácia. O foco principal de um estudo de fase I é monitorar a segurança do produto em uma população específica de poucos pacientes, embora deva-se notar que a avaliação da segurança do produto permanece sendo investigada durante todo o desenvolvimento. Estes estudos devem ser projetados para determinar as ações metabólicas e farmacológicas em humanos, obter informações suficientes sobre farmacocinética, eventos adversos associados e esquemas de doses (36).

As características inovadoras dos PTA relacionadas à biotecnologia farmacêutica e as indicações para condições raras e sem alternativas terapêuticas têm desafiado aos pesquisadores na proposição de desenhos de ensaios com fases combinadas, por exemplo, fase I/II, fase II/III e ensaios adicionais de fase III após o registro. Para muitos PTA, os ensaios de fase I são conduzidos objetivando a avaliação de segurança (objetivo primário deste tipo de estudo) frequentemente combinados com uma avaliação precoce de eficácia (considerada nos objetivos secundários); outro desenho possível é combinar a fase de escalonamento de dose com a fase de avaliação inicial de eficácia, por meio da expansão da coorte dos pacientes que receberam a dose considerada segura na etapa de escalonamento, possibilitando que os dados de eficácia dos pacientes do fase I sejam agrupados aos dados de eficácia dos pacientes do fase II, resultando, portanto, em um desenho de estudo fase I/II. As pequenas populações de pacientes também possibilitam que os pesquisadores experimentem projetos de ensaios inovadores, com envolvimento da Anvisa desde o início do processo, incluindo endpoints, novos ou substitutos e ensaios de braço único, com utilização de dados de história natural da doença como grupo comparador. Ensaios clínicos randomizados são amplamente aceitos para fornecer as evidências mais confiáveis ao avaliar a segurança e a eficácia de uma nova intervenção e obter aprovações regulatórias (36-38). No entanto, nem sempre será possível seguir rigorosamente as regras dos ensaios clínicos randomizados, principalmente para doenças raras que têm poucas ou nenhuma opção de tratamento eficaz disponível sendo importante considerar outras medidas que podem ajudar a melhorar a força da evidência científica aplicada aos PTA. Uma discussão que se apresenta é a utilização de dados de literatura para suportar decisões e prospecções de segurança, além de estudos de história natural que auxiliem na avaliação dos desfechos de eficácia propostos. No caso particular das terapias avançadas, as informações sobre o processo de fabricação e os critérios de liberação também são necessários para correlacionar adequadamente os resultados da literatura utilizados e as características exclusivas do produto (38).

Princípios científicos válidos devem ser aplicados em todas as fases de desenvolvimento do PTA em relação à segurança, caracterização de componentes ativos, matérias primas, materiais de partida e controle de qualidade do processo de fabricação. No caso de produto de terapia gênica *ex vivo*, por exemplo, células CAR-T, deve compor o dossiê para avaliação da Anvisa, a descrição da fonte de células, resultados da triagem clínica e laboratorial de doadores, método de coleta e processamento, condições de cultura e o procedimento para modificação genética de células. Extensos ensaios de segurança e caracterização das células

modificadas devem incluir informações sobre identidade e viabilidade celular, percentual de subpopulações celulares, eficiência de transdução, longevidade da expressão gênica, integridade do transgene, estabilidade genética durante a proliferação *in vitro* ou diferenciação, número de cópias do transgene por célula transduzida, presença de vírus de replicação competente, além de avaliação de esterilidade, micoplasma e endotoxina (39). Cuidado também deve ser dado quando se trata de produtos autólogos para que sejam utilizados sistemas adequados de rotulagem e rastreabilidade. Uma etapa inicial no desenvolvimento de um PTG é a construção do vetor responsável pela entrega do gene de interesse à célula-alvo. Esse vetor deve ser testado e rigorosamente caracterizado. As informações fornecidas na documentação regulatória sobre a construção vetorial devem incluir a descrição dos componentes do vetor, sua fonte e derivação, dos sítios de restrição e de clonagem, dos elementos reguladores e outros, bem como a sua produção e purificação, identidade, qualidade, pureza e potência (39). Desde as fases iniciais de desenvolvimento deve-se estabelecer a qualificação de ensaios analíticos para permitir a coleta de dados confiáveis e o desenvolvimento de critérios de aceitação adequados para o controle de qualidade das matérias primas e materiais de partida.

Outro fator fundamental no processo de avaliação dos ensaios clínicos são as informações sobre as qualificações dos pesquisadores que supervisionam a administração do produto experimental e detectam e manejam os eventos adversos. Ademais, deve-se atentar para a padronização dos processos de preparação do produto antes da administração e o treinamento de todos os profissionais envolvidos (34).

Quando a Anvisa recebe informações insuficientes na documentação ou incompreensíveis impedindo o entendimento e a avaliação adequada dos riscos e potenciais benefícios, realiza-se as exigências regulatórias cabíveis. Para prosseguimento da análise regulatória, o patrocinador deve corrigir as deficiências identificadas ou suplementar informações. Situações críticas podem levar a não aprovação de ensaio clínico, por exemplo, se for detectado que os pacientes ou participantes de pesquisa serão expostos a riscos e danos irracionalmente e significativos.

Após a anuência pela Anvisa e atendidos todas as outras exigências legais brasileiras, o ensaio clínico pode iniciar, seguindo regras de Boas Práticas Clínicas (BPC). Anualmente o patrocinador deve enviar relatórios de monitoramento à Agência, incluindo experiências de eventos adversos e resumos parciais dos resultados obtidos. Ressalta-se ainda que os eventos adversos graves que ameaçam a vida e os óbitos devem ser oportunamente notificados à Agência, no prazo máximo de 7 (sete) dias a contar da data do conhecimento do caso, e os demais eventos adversos graves ocorridos, notificados em até 15 (quinze) dias (34). Durante o processo avaliativo da Anvisa sobre determinados PTA, uma abordagem caso a caso é aplicada a fim de garantir que requisitos nacionais e recomendações internacionais sejam atendidos de uma maneira apropriada.

Um PTA investigacional pode ser usado fora de um ensaio clínico, antes da sua aprovação de registro, por meio de programas específicos, tais como acesso expandido (grupo de pacientes), uso compassivo (paciente específico) e fornecimento pós-estudo, mediante aprovação prévia e supervisão da Anvisa (40). No Quadro 2 abaixo apresentam-se os conceitos aplicados ao acesso a PTA investigacionais, segundo RDC 38/2013.

**Quadro 2:** Conceitos principais dos programas de acesso a produtos investigacionais no Brasil, 2021.

Tipo de acesso	Descrição
Uso compassivo	Uso de produto novo promissor, ainda sem registro na Anvisa, porém que esteja em qualquer fase de desenvolvimento clínico, destinado a paciente específico portador de doença debilitante grave e/ou que ameace a sua vida e sem alternativa terapêutica satisfatória.
Acesso Expandido	Uso de produto novo promissor, ainda sem registro na Anvisa ou registrado, porém não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves ou com risco de vida iminente e sem alternativa terapêutica satisfatória.
Uso pós estudo	Uso gratuito de produto desenvolvido, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada a participação do paciente na pesquisa.

Fonte: RDC 38/2013 (40)

### Aspectos do Registro Sanitário

Um PTA só pode ser autorizado se o perfil benefício-risco for positivo, sendo os benefícios relacionados aos principais efeitos favoráveis dos desfechos clínicos primários e secundários, enquanto os riscos descrevem incidência, gravidade, duração, reversibilidade e relação dose-resposta de efeitos desfavoráveis e eventos adversos ao produto. Limitações de um estudo clínico relacionadas ao tamanho da amostra e representatividade da população alvo de pacientes devem ser adequadamente discutidas e serão levadas em consideração na tomada de decisão (29). A demonstração da segurança e qualidade do produto requer a implementação de testes específicos, compendiais ou validados, que avaliam identidade; potência; pureza esterilidade; qualificação e quantificação de impurezas, presença de micoplasmas; endotoxinas, vírus adventícios e outros (41,42). A identidade do produto é demonstrada através de ensaios específicos de identificação e sua distinção de qualquer outra substância. Os testes de potência, por sua vez, devem indicar a capacidade específica do produto em atingir determinado resultado. Um outro aspecto importante, a pureza do PTA, pode ser definida como a capacidade de detectar elementos ou materiais estranhos, presentes após os processos de fabricação. O teste de pureza de um produto de terapia gênica, por exemplo, envolve ensaios para detecção de proteínas residuais do capsídeo viral, DNA residual de células hospedeiras, RNAs, vírus de replicação competente, sequências nucleotídicas indesejáveis, solventes, criopreservadores ou produtos auxiliares da produção e purificação, como citocinas, anticorpos, resíduos de antibióticos, meios de cultura, soros, outros. Para completar a caracterização do produto deve-se apresentar no dossiê o programa de testes de estabilidade, de acordo com cada tipo de produto, por exemplo, em produto de terapia celular avançada e PTG *ex vivo*, inclui-se os testes de contagem e de viabilidade celular, esterilidade e potência (41,42).

Outros requisitos que devem estar completamente definidos no registro são os atributos críticos da qualidade e a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) emitida pela Anvisa para a fabricação do componente ativo e PTA final. Elementos principais das BPFs incluem manutenção de registros detalhados, procedimentos escritos padronizados (POP), programa de controle de qualidade e de ensaios analíticos, qualificação de fornecedores e de equipamentos, validação de processos, programa de qualificação e treinamento de pessoal, certificação de estruturas e instalações e monitoramento ambiental (43,44). Os estudos de estabilidade dos produtos intermediários e finais devem ser apropriados para definir o prazo de validade e o sistema de en-

vase proposto (43,44). A adesão total às BPFs, exigidas no registro sanitário, proporciona qualidade e segurança do processo e permite um desempenho reprodutível e consistente dos lotes de produtos comerciais.

Um fabricante deve descrever qualquer mudança no produto, independentemente se ocorreu antes ou depois registro. A mudança no processo de fabricação deve ser avaliada e o produto resultante comparado com o produto existente para garantir que a mudança não alterou segurança, pureza, potência ou integridade do produto terapêutico ou quaisquer outras características de qualidade que comprometam seu desempenho clínico. Os estudos de comparabilidade podem ser baseados em uma combinação de estudos *in vitro* ou *in vivo*; avaliação de farmacocinética ou farmacodinâmica; toxicidade em animais, testes clínicos e outros, a depender do alcance da alteração. A comparabilidade do produto deve ser demonstrada por meio de análises comparativas dos lotes dos produtos fabricados de acordo com os procedimentos antigos e novos. Nestes casos, a Anvisa avalia e determina, mediante os resultados apresentados, se os dados de comparabilidade são suficientes ou se estudos adicionais serão necessários. Exemplos de mudanças que exigiriam um estudo de comparabilidade incluem alteração no local de fabricação ou alterações críticas nos fluxos produtivos, mudanças nos bancos de células ou vírus, modificação do vetor, alterações na cultura celular, isolamento ou purificação, mudanças no recipiente de armazenamento ou na formulação do produto, dentre outras (44). No Quadro 3 apresenta-se sumariamente os documentos essenciais que devem ser apresentados a Anvisa para fins de registro de PTA.

Um processo de registro padrão de PTA é concedido quando as informações sobre a qualidade são adequadas e os dados de comprovação de eficácia e segurança são inequívocos, estatisticamente significativos e baseados em ensaios clínicos completos no momento da concessão da autorização sanitária. Em caráter excepcional, há possibilidade do registro de PTA concedido sob determinadas condições que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica (29). Para esta excepcionalidade de registro, o PTA deve obrigatoriamente atender a uma necessidade clínica com inexistência de tratamento ou oferecer claramente uma vantagem terapêutica aos tratamentos disponíveis. Adicionalmente, deve-se avaliar se o produto se propõe ao atendimento de condição grave ou rara debilitante ou em situações de risco à vida ou, ainda em emergências de saúde pública. A excepcionalidade se dá quando o benefício da disponibilidade imediata supera os riscos do produto e o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua efi-

**Quadro 3.** Documentos principais do dossiê de registro do PTA no Brasil e exemplos de informações a serem discutidas. Brasil, 2021.

	Grupos documentais	Tópicos gerais a serem discutidos
Dossiê de Registro de Produto de Terapia Avançada	Relatório dos estudos não clínicos	Comprovação do efeito terapêutico pretendido (prova de conceito), da dose segura e eficaz, da segurança na via e frequência de administração, da interação com tecidos (potenciais efeitos secundários), dos parâmetros de viabilidade, vida útil, distribuição, persistência, metabolismo, excreção, toxicidade (produto, impureza, excipientes), imunogenicidade, potencial tumorigênico, critérios utilizados para selecionar espécies e modelos relevantes in vitro e in vivo, outros.
	Relatório dos estudos clínicos	Estudos de segurança clínica, biodistribuição e enxertia, vida-útil, enxerto ectópico, transformação oncogênica, estabilidade da linhagem celular, estudos adicionais de excreção e alteração da sequência genômica; eficácia clínica para indicação proposta, administração e esquema posológico pretendido, eventos adversos detectados, dados de suporte estatísticos.
	Relatório de qualidade	Descrição dos materiais de partida, matéria-prima e excipientes utilizados, materiais necessários à produção de vetores e à manipulação genética das células; análise da sequência genética, atenuação da virulência e descrição de tropismos, informações sobre seleção e coleta de material humano, informações do componente ativo e produto final, metodologias analíticas empregadas, impurezas, descrição e fluxos das etapas de produção, relatórios de validação das etapas críticas, relatórios de validação dos métodos analíticos, mecanismos de rastreabilidade, validação do transporte, estudos de estabilidade, cuidados de armazenamento.
	Relatório de análise de aprovação emitido por autoridades sanitárias competentes, quando couber.	
	Certificados de BPF da cadeia fabril do componente ativo e do produto final	
	Propostas de orientações de uso a profissionais da saúde e pacientes (bulas)	
	Modelos de embalagens primárias e secundárias	
	Plano de Gerenciamento de Riscos para uso populacional do produto, estratégias para monitoramento a longo prazo, dentre outros	

Fonte: RDC 505/2021 (29)

cácia clínica a longo prazo (29). Evidências obtidas por meio de desfecho clínico substituto, como um biomarcador, em vez de medida terapêutica direta, podem ser aceitas para um registro sob condições, desde que o desfecho substituto esteja adequadamente validado. Em alguns casos serão necessários ensaios clínicos adicionais, com desfechos clínicos reais, que podem estar em andamento ou previstos de serem conduzidos, cujos resultados poderão ser apresentados em datas definidas em termos de compromissos firmados entre o detentor do registro e a Agência. Também é necessário avaliar se o detentor do registro tem condições e planejamento de fornecer dados e informações, anualmente à Anvisa, pelo tempo de monitoramento estabelecido. Por exemplo, os dois produtos de terapia gênica registrados na Anvisa, no ano de 2020 (Luxturna® e Zolgensma®) (45), para tratamento de doenças raras, foram concedidos sob condições com obrigações e termos de compromissos que se estendem até 2038, exigindo renovações anuais até esta data.

A normativa brasileira (29) definiu a possibilidade de uso de PTA não passível de registro, em situação emergencial, sob responsabilidade médica, com prescrição específica para determinado paciente. Este recurso regulatório foi desenvolvido no Brasil para situações excepcionais em que determinado produto, não estando em desenvolvimento clínico, possa atender emergencialmente ao paciente em condição de risco de vida no tratamento de doenças sem alternativa terapêutica disponível no País. Este tipo de produto experimental não pode ser comercializado sendo seu uso clínico baseado em racional terapêutico e experiência clínica prévia do médico. Além do controle individual realizado pelo profissional responsável, é fundamental que o produto seja produzido sob princípios de BPF para todas as operações de fabricação do componente ativo e do PTA. Por exemplo, o uso de PTG ex vivo experimental deve ser autorizado previamente pela Anvisa com submissão de informações técnicas sumarizadas, além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado pelo paciente ou seu responsável legal (29).

Na legislação brasileira (29) estabeleceu-se categoria prioritária de produtos, com rito de avaliação acelerada, que compreendem PTA destinados ao tratamento de doença rara, negligenciada; para condições sérias e debilitantes em que não há alternativa terapêutica disponível; e para emergências em saúde pública. Nesta categoria reduziu-se o período de avaliação da Anvisa de 365 dias para 120 dias. A ideia central do processo de aceleração regulatória é garantir que os pacientes em situações específicas tenham oportunidades de se beneficiar de novos tratamentos. Outro tipo de PTA que pode ser enquadrado nesta categoria prioritária é aquele que se destina a oferecer nova indicação terapêutica à população pediátrica. Também tem prioridade de análise os PTA que tiveram ensaios clínicos iniciais (fase I e II) desenvolvidos no Brasil. Em ambas as situações de solicitação de análise acelerada, devem apresentar em seu dossiê justificativas adequadas para o enquadramento nestas categorias. Além disso, é recomendável que um diálogo inicial pré-submissão entre empresa e Agência já tenha sido iniciado. Importante ressaltar que o registro sob condições ou acelerado possui as mesmas exigências de qualidade de um registro padrão que são necessárias para demonstrar que o processo de fabricação é robusto, reprodutível, validado e controlado por meio da Certificação de BPF.

A despeito do tipo de registro concedido e das condições de monitoramento acordadas, qualquer alteração significativa dos dados submetidos à Anvisa deve ser notificada e em determinadas ocasiões previamente aprovada pela Agência antes de sua implementação. Este processo de manutenção das atualizações do registro junto a Agência é de fundamental importância para permitir dinamicidade no ciclo de vida do produto ao mesmo tempo garantir controle regulatório.

Após a concessão de registro do PTA, podem ser necessários estudos para fornecer evidências contínuas do equilíbrio risco-benefício positivo, juntamente com dados do uso real em pacientes. Os estudos pós registro são estratégias de desenvolvimento contínuo

do produto, que incluem estudos clínicos para nova indicação, ampliação da população alvo, comparabilidade do produto após mudanças de fabricação, validação de desfechos clínicos substitutos, demonstração de superioridade a outros tratamentos etc.

### Aspectos gerais da farmacovigilância

A farmacovigilância relaciona-se com identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos comercializados no mercado brasileiro, incluindo eventos adversos oriundos de desvios da qualidade, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, uso abusivo, intoxicações, interações medicamentosas, dentre outros (46). Processos da farmacovigilância devem ser aplicados aos PTA registrados na Anvisa, bem como outros mecanismos de monitoramento pós-uso. O Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) é um requisito imprescindível no dossiê de registro (29), devendo abordar elementos que envolvam a especificação do perfil de segurança e identificação dos riscos potenciais a serem gerenciados ou estudados no pós-registro. O PGR para PTA deve abordar também os riscos específicos associados, por exemplo, aos doadores de material de partida, aos procedimentos cirúrgicos e de administração, aos riscos envolvidos na transmissão de vetores na linha germinativa e outros (47).

## PERSPECTIVAS

A Anvisa tem fundamental missão de promover regulação inteligente para atender às inovações envolvidas nos Produtos de Terapia Avançada, com objetivo de permitir aos pacientes acesso à produtos novos eficazes, seguros e de qualidade. Também é papel da Agência fornecer com transparência e clareza as informações necessárias aos pacientes e profissionais da saúde, com base na ciência regulatória e nas informações do registro, diminuindo assim as assimetrias. A avaliação regulatória baseia-se em fundamentação científica robusta e em análise constante do perfil risco/benefício, garantindo a segurança dos pacientes, mas também possibilitando o desenvolvimento de produtos inovadores. Estratégias para melhorar a compreensão dos aspectos regulatórios dos produtos de terapia avançada preveem a participação da Anvisa em fóruns científicos, discussões setoriais e diálogos com pesquisadores e pacientes, na perspectiva de desenvolver as melhores práticas regulatórias e proporcionar o desenvolvimento de produtos inovadores seguros, de qualidade e eficazes com foco em impacto positivo na vida dos pacientes brasileiros.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Second global consultation on regulatory requirements for human cells and tissues for transplantation: towards global harmonization through graduated standards, 2006 June 7-9; Geneva, Switzerland. Geneve; 2006. Acesso <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341776?locale-attribute=es&show=full>
- WHO Model Lists of Essential Medicines. 2019 Acesso 10/08/21 <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
- Sixty-third World Health Assembly: availability, safety and quality of blood products, 2010. Acesso 10/08/21 [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_R12-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf)
- Burnouf T. Blood products: unmet needs for essential medicines. *The Lancet Haematology*, Volume 6, Issue 12, e598 - e599, 2019. Acesso <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631024/>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estabelecimentos de Sangue, Tecidos e Células. Portal Anvisa. Acesso 10/08/21 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/estabelecimentos-sangue-tecidos-celulas>
- Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, Dazzi F, Pedrazzoli P, Toubert A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med* 10, 2018. Acesso <https://stm.sciencemag.org/content/10/436/eaap9630.short>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Recomendações sobre tecnologias avaliadas. Acesso 10/08/21. <http://conitec.gov.br/deciso-esobre-incorporacao-ordem-alfabetica>
- United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Guidance Good pharmacovigilance practice (GPvP). Published 2014. Last updated January 2021. Acesso 10/08/21 <https://www.gov.uk/guidance/good-pharmacovigilance-practice-gpvp>
- Brasil. Lei Federal 5991/73. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Acesso [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm)
- Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med*. 2008;3(1);1-5. Acesso <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18154457/>
- Vitolo M, Pessoa Junior A, Monteiro G, Carvalho JC, Stephano MA, Sato S. Biotecnologia Farmacêutica: Aspectos sobre aplicação industrial. São Paulo: Blucher, 2015.
- Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*.3:253; 2012. Acesso <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418507/>
- European Union. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview. Acesso <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies-research-development>
- United States (US). Food and Drug Administration (FDA). Cellular & Gene Therapy Products. Acesso <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>.
- Organização Panamericana de Saúde/ Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS). Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products: Concept Note and Recommendations. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). San Salvador, October 2018. Acesso <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51558>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Terapias Avançadas. Acesso <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>
- Brasil. Advocacia-Geral da União (AGU). Procuradoria-Geral Federal. Procuradoria Federal junto à Anvisa. Parecer Cons. nº12/2016/PF-ANVISA/PGF/AGU. 31 mar. 2016.
- Casimir MacGregor, Alan Petersen, Megan Munsie. Stem cell tourism: selling hope through unproven stem cell tre-



atments - lessons from the X-Cell Center controversy. The University of Edinburgh. 2015. Acesso <https://www.eurostemcell.org/stem-cell-tourism-selling-hope-through-unproven-stem-cell-treatments-lessons-x-cell-center>

19. Turner L, Knoepfler P. Selling stem cells in the USA. *Cell Stem Cell*. 2016;19(2):154-157. Acesso <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374789/>

20. Sipp D, Caulfield T, Kaye J, Barfoot J, Blackburn C, Chan S, et al. Marketing of unproven stem cell-based interventions. *Sci Transl Med*. 2017;9(397) Acesso <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679655/>

21. Lysaght T, Lipworth W, Hendl T, Kerridge I, Lee TL, Munsu M, et al. The deadly business of an unregulated global stem cell industry. *J Med Ethics*. 2017;43(11):744-746 Acesso <https://jme.bmj.com/content/43/11/744>

22. United States. FDA. FDA Warns About Stem Cell Therapies. Some patients may be vulnerable to stem cell treatments that are illegal and potentially harmful. 2019 Acesso <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies>

23. Marks PW, Wien CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1007-1009. Acesso <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1613723>

24. European Union. EMA. EMA warns against using unproven cell-based therapies. EMA/CAT/94295/2020 Committee for Advanced Therapies, 28 April 2020. Acesso em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/ema-warns-against-using-unproven-cell-based-therapies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/ema-warns-against-using-unproven-cell-based-therapies_en.pdf)

25. Brasil. Anvisa. Relatório Seminário Nacional sobre Regulação de Terapias Celulares. 2012. Acesso <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/outras-publicacoes/relatorio-seminario-nacional-regulacao-em-terapias-celulares-2012.pdf>

26. Brasil. Lei Federal. Lei 9782/1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Acesso [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm)

27. Gálvez P, Clares B, Hmadcha A, Ruiz A, Soria B. Development of a cell-based medicinal product: regulatory structures in the European Union. *Br Med Bull*. 2013;105(1):85-105. Acesso <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23184855/>

28. Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, Todorova LR, Paphitou A, Haunerova I, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9:195-201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20190786/>

29. Brasil. Anvisa. Resolução RDC 505/2021. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Acesso <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-505-de-27-de-maio-de-2021-323002775>

30. United States. FDA. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use. 2020 Acesso <https://www.fda.gov/media/109176/download>

31. European Union. EMA. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal Products. Committee for Advanced Therapies (CAT). 2015. Acesso [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf)

32. United States. FDA. Design and Analysis of Shed-

ding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products. 2015 Acesso <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Design-and-Analysis-of-Shedding-Studies-for-Virus-or-Bacteria-Based-Gene-Therapy-and-Oncolytic-Products--Guidance-for-Industry.pdf>

33. Brasil. Lei Federal. Lei 6360/76. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Acesso [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm)

34. Brasil. Anvisa. 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. Acesso <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-506-de-27-de-maio-de-2021-323008725>

35. Kirk, JL. EU Clinical Trials Regulation: The Application Process. International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE. April, 2017. Acesso: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2017/eu-clinical-trials-regulation-application-process#>

36. Hulley SB, Cummings SR, Brower WS. *Delineando a pesquisa clínica*. 4th ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.

37. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA*. 2014 Jan 22-29;311(4):368-77. Acesso <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1817794>

38. Djuricic S, Rath A, Gaber S, Garattini S, Bertele V, Ngwa-byt SN, et al. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. *Trials*. 2017 Aug 1;18(1):360 Acesso <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539637/>

39. Abou-El-Enein M, Grainger DW, Kili S. Registry Contributions to Strengthen Cell and Gene Therapeutic Evidence. *Mol Ther*. 2018 May 2;26(5):1172-1176. Acesso [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(18\)30164-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(18)30164-3)

40. Brasil. Anvisa. RDC 38/2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Acesso [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3795687/%281%29RDC\\_38\\_2013\\_COMP.pdf/40d3904e-5e15-4ca4-a8bc-a9e507a97ada](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3795687/%281%29RDC_38_2013_COMP.pdf/40d3904e-5e15-4ca4-a8bc-a9e507a97ada)

41. United States. FDA. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up. 2020. Acesso <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/testing-retroviral-vector-based-human-gene-therapy-products-replication-competent-retrovirus-during>

42. European Union. EMA. Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells, 2021. Acesso <https://www.ema.europa.eu/en/quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells>

43. European Union. EMA. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part IV – GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products, 2017. Acesso <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guidelines-good-manufacturing-practices-advanced-therapies>

44. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PI-

C/s). GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS. Annex 2A Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. 2021. Acesso <https://picscheme.org/en/publications?tri=gmp#zone>

45. Brasil. Anvisa. Produtos Registrados. Acesso 10/08/21 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados>

46. Brasil. Anvisa. Farmacovigilância. Acesso 10/08/21

[http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/farmacovigilancia](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/farmacovigilancia)

47. European Union. EMA. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2018 Acesso [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf)

**Este artigo está em processo de publicação na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*.**