

Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre Registro de Produtos de Terapias Avançadas no Brasil

Brasília, agosto de 2019

Gerência de Sangue, Tecidos,
Células e Órgãos-GSTCO



Sumário

RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO	3
SUMÁRIO EXECUTIVO	4
I. ANÁLISE E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	5
a. Identificação do problema regulatório	5
b. Identificação dos agentes ou grupos afetados	8
c. Identificação da base legal	11
d. Definição dos objetivos regulatórios.....	16
II. IDENTIFICAÇÃO DE OPÇÕES REGULATÓRIAS.....	16
a. Mapeamento da experiência internacional	16
b. Descrição das possíveis opções regulatórias	17
III. COMPARAÇÃO DE OPÇÕES	18
a. Descrição e comparação das opções regulatórias viáveis	18
IV. PARTICIPAÇÃO SOCIAL.....	20
V. PLANO DE IMPLEMENTAÇÃO, FISCALIZAÇÃO E MONITORAMENTO	24
VI. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	27

IDENTIFICAÇÃO DA AIR



Macrotema

Sangue, Tecidos e Órgãos



Tema

10.4-Produto de Terapia Avançada



Unidade Responsável

Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO



Data de conclusão do documento

Agosto 2019

RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO

- Erika Mattos da Veiga, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária
- João Batista da Silva Júnior, Gerente da Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO
- Renata Miranda Parca, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária

SUMÁRIO EXECUTIVO



A ausência de marco regulatório, no Brasil, para o registro de produtos de terapias avançadas priva o mercado e pacientes brasileiros do acesso a esses produtos (reputados importantes promessas terapêuticas em situações clínicas complexas e sem alternativas médicas disponíveis), na medida em que não é tecnicamente adequado registrá-los com base em marco regulatório inespecífico, como aquele de medicamentos em geral ou produtos biológicos, produtos para saúde.

Objetivos desejados

Regulamentar produtos de terapias avançadas no País, de forma apropriada quanto aos riscos e incertezas desses produtos de modo a proteger e promover a saúde da população, garantindo acesso a novas alternativas terapêuticas, boa parte delas disruptivas e de alto custo, observadas as melhores práticas e estratégias internacionais.



Soluções consideradas

- 1) concessão de registro sanitário baseada em normativas elaboradas para outros produtos que não terapias avançadas: Medicamentos, especificamente Medicamentos Biológicos, ou Produtos para Saúde;
- 2) concessão de registro sanitário com regras específicas aplicadas aos produtos de terapias avançadas, sem que se matize a força do título frente à força dos dados clínicos, de segurança e de qualidade que sustentam o dossiê de registro;
- 3) concessão de registro sanitário condicional, introduzindo novo termo de registro sanitário no Brasil;
- 4) concessão de registro sanitário convencional, porém sob condições de completude de dados posteriormente ao ato de concessão, sob termo de compromisso;
- 5) dispensa de registro sanitário em situações específicas para atendimento a situações graves e de risco à vida com produtos de terapias avançadas produzidos sob Boas Práticas de Fabricação.

Solução sugerida e por que ela foi escolhida

Regulamentar o registro de produto de terapia avançada considerando suas especificidades e características diferenciais, por tipo de produto (classe I ou II), além de conceder registro sob completude de envio de dados posteriormente, mediante assinatura de Termo de Compromisso de Desempenho, bem como situações de dispensa de registro e notificação à Anvisa.





Possíveis impactos da solução sugerida

- Adaptação do setor à nova regulamentação;
- Dificuldade de operacionalização de prazos de análise de dossiês de registro considerando especificidades.

I. ANÁLISE E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

a. Identificação do problema regulatório

O uso de partes do corpo humano como produtos terapêuticos é uma prática clínica antiga e, desde o final da década de 1980, fortemente regulada no âmbito das terapias convencionais na grande maioria dos países desenvolvidos. Células, tecidos e órgãos humanos são produtos coletados de doadores vivos ou falecidos, mediante critérios de triagem para sua qualificação e, no caso, de doador vivo, também na manutenção de sua integridade. Após coletados, os materiais são submetidos a processos de produção em ambientes limpos, mantendo as características biológicas e funções desempenhadas no doador. Os processos, em geral, são de natureza física e considerados manipulação mínima, por não interferirem nos estágios de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica celular. Estes produtos são destinados apenas ao uso homólogo, tanto no mesmo indivíduo (autólogo) quanto para outros pacientes (alogênico), exercendo as funções básicas de suplementação, reparação, reconstrução e substituição de células, tecidos e órgãos no receptor da mesma forma que exercia no doador. Entende-se que, conservando as características biológicas originais, mantendo homologia funcional e manipulando/produzindo segundo critérios de Boas Práticas alcança-se qualidade, segurança e eficácia dos produtos de terapias convencionais. Por exemplo, células tronco de origem hematopoiética têm sido utilizadas para enfermidades hematológicas e imunológicas, principalmente em tratamentos oncológicos sendo consideradas seguras e efetivas.

Com o advento e a aplicabilidade da biologia molecular surge a possibilidade de manipulação de células humanas originando uma promissora área das ciências biotecnológicas e da medicina regenerativa que tem permitido o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos de origem humana, chamados de produtos de terapias avançadas. Importante ressaltar que os produtos de terapias avançadas no mundo, e sua maioria, se encontram em fase de experimentação com poucos produtos registrados e autorizados para uso clínico, devido entre outras a falta de evidências suficientes acerca da segurança e eficácia.

A maioria das agências reguladoras internacionais tem considerado os produtos de terapias avançadas como uma nova classe terapêutica com regras regulatórias aplicáveis aos medicamentos para uso humano, obtidos de células (terapia celular avançada), genes (terapia gênica) ou tecidos (engenharia de tecidos) e incluem produtos de origem autóloga, alogênica e xenogênica. Com a publicação das RDC 214/18 e RDC 260/2018 o Brasil definiu os produtos de terapias avançadas em três grupos baseados nos conceitos do Food and Drug Administration (FDA)/US, European Medicines Agency (EMA) Europa, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Japão, Therapeutic Goods Administration (TGA)/Austrália e Health Canada (Canadá) a citar:

1) Produto de Terapia Celular Avançada: produto de origem biológica constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, com a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou diagnósticas, através de seu principal modo de ação de natureza metabólica, farmacológica e / ou imunológica, para usos autólogos ou alogênicos em humanos, sendo submetido a manipulação substancial ou realiza uma função no paciente distinta daquela realizada na sua origem.

2) Produto de Engenharia de Tecidos: produto de origem biológica constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que possuem propriedades que permitem regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído de material biológico ou biocompatível, submetido a manipulação substancial ou realiza no destinatário uma função distinta da realizada no doador.

Os dois produtos acima descritos à base de células somáticas humanas, são fabricados ou manipulados em ambiente laboratorial, envolvendo a propagação, a expansão e a seleção de células ou ainda qualquer alteração das suas características biológicas substanciais. Ressalta-se que podem ser considerados produtos de terapias avançadas a base de células quando se utiliza os produtos no paciente para uma função diferente da desempenhada no doador das células – uso não homólogo, mesmo após manipulação mínima.

3) Já os produtos à base de genes humanos são denominados de produtos de terapia gênica, sendo um produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, com o objetivo de modificar, ou seja regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética, ou alterar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico. As células podem ser geneticamente modificadas *ex vivo* para administração subsequente ou podem ser alteradas *in vivo* por técnicas de manipulação genética por meio de vetores administrados diretamente ao paciente. Do ponto de vista regulatório, torna-se importante esta diferenciação devido aos meios de produção envolvidos. Quando se manipulam geneticamente células somáticas *ex vivo* aplica-se adicionalmente cuidados ao doador, boas práticas de células e todas as exigências de segurança de tratamento com material biológico. O produto, neste caso, é uma célula geneticamente manipulada, que será disponibilizada para uso em humanos. No caso dos produtos de terapia gênica *in vivo*, o produto trata-se de genes humanos carregados por vetores, que serão aplicados diretamente nos pacientes, cabendo os cuidados de produção e purificação de moléculas biotecnológicas (*upstream* e *downstream*).

Considerando que o grau de manipulação celular representa um fator preponderante para análise de riscos em termos de saúde pública, é importante destacar a diferença entre os conceitos de manipulação mínima e manipulação celular extensa. A manipulação mínima consiste em uma técnica de processamento de células ou tecidos que não alteram significativamente as características biológicas, incluindo o estado de diferenciação e ativação, o potencial de proliferação e a atividade metabólica. Consideram-se técnicas de manipulação mínima os atos de corte, separação, centrifugação, submersão ou preservação em soluções antibióticas, concentrando, purificando, filtrando, liofilizando, irradiando, congelando, preservando ou vitrificando, entre outros que atendam à definição apresentada. O processamento de células progenitoras hematopoiéticas para fins de transplante convencional é considerado um ato de manipulação mínima. Manipulação extensa envolve o processamento de células e tecidos que alteram qualquer das suas características biológicas, incluindo o estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. Nesse contexto, todos os tipos de cultura celular são considerados manipulação extensa ou substancial.

Outra consideração técnica importante na definição dos mecanismos regulatórios são os impactos de riscos relacionados à origem das células – origem autóloga (do indivíduo) versus a

origem alogênica (de um doador). Para produtos de terapia avançada, as avaliações de risco se relacionam ao:

- A. Produto sujeito a manipulação extensa ou substancial,
- B. Produto quando se destina a uso não homólogo, isto é, utilizado para uma função diferente da sua função original, ou
- C. Produto quando é combinado em conjunto com medicamento ou dispositivo médico (produto para saúde).

As agências reguladoras dos Estados Unidos, Canadá, União Europeia (Tabela 1), Japão e Coréia, enquadram estes produtos nas diretrizes legais de medicamentos com normativas e estruturas específicas para sua regulação, considerando a diversidade, peculiaridade e natureza dos processos envolvidos, numa abordagem baseada no balanço benefício-risco.

Tabela 1 com os conceitos de produtos de terapias avançadas definidas pela EMA - Regulation (EC) n. 1394/2007.

Tipo de produto	Definição legal
Medicamentos de Terapias Avançadas	<ul style="list-style-type: none"> a) Medicamento de terapia gênica, como definido pela parte IV anexo I da Diretiva 83/2001/EC; b) Medicamento de células somáticas, conforme definido pela parte IV anexo I da Diretiva 83/2011/EC; c) Produto de engenharia tecidual, conforme definido no artigo 2.1 Resolução 1394/2007.
Produto de Engenharia Tecidual	<ul style="list-style-type: none"> a) Contém ou consiste de células ou tecidos obtidos por técnicas de manipulação e b) Se apresenta com propriedades para serem utilizados em seres humanos em uma via para regenerar, reparar ou substituir um tecido humano.
Medicamento de Terapia com Células Somáticas	<ul style="list-style-type: none"> a) Contém ou consiste em células ou tecidos que foram submetidos a manipulação extensa, desde que suas características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais, conforme o uso clínico pretendido, tenham sido alteradas ou; b) Contém células ou tecidos que não sejam utilizados no receptor na mesma função original do doador; e c) Se apresenta como tendo propriedades para tratar, prevenir ou diagnosticar uma doença por meio de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica.
Produto de Terapia Gênica	<ul style="list-style-type: none"> a) Contem substância ativa que consiste de um ácido nucleico recombinante usado ou administrado em seres humanos, para regular, repara, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética; b) Seu efeito terapêutico, profilático ou de diagnóstico se relaciona diretamente ao ácido nucléico recombinante ou o produto da expressão gênica da sequência.

Medicamentos de Terapia Avançada combinados	<ul style="list-style-type: none"> a) Deve incorporar um dispositivo médico em sua constituição, de acordo com a Diretiva 93/42/EEC ou 90/385/EEC; b) A sua parte celular deve conter células viáveis ou tecidos ou; c) A sua parte celular deve ter modo de ação primário quando comparada ao dispositivo médico.
--	---

A ausência de marco regulatório, no Brasil, para o registro de produtos de terapias avançadas priva o mercado e pacientes brasileiros do acesso a esses produtos (reputados importantes promessas terapêuticas em situações clínicas complexas e sem alternativas médicas disponíveis), na medida em que não é tecnicamente adequado registrá-los com base em marco regulatório inespecífico, como aquele de medicamentos em geral ou produtos biológicos, produtos para saúde.

Segundo Organização Pan Americana de Saúde – OPAS/OMS, na região das Américas há um fenômeno de proliferação de propagandas que prometem à população o acesso a terapias baseadas em produtos derivados da manipulação celular, que, em muitos casos, tendem a se corromper no turismo médico. Esses centros promovem tratamentos e produtos que não foram aprovados por autoridades competentes, sendo criados em locais com pouco ou nenhum nível de regulamentação e/ou controle. Devido ao uso de métodos e produtos sem qualquer base científica sólida não agregam qualquer valor ao sistema de saúde nacional e, o que é pior, acarretam riscos clínicos críticos para os pacientes que os recebem.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), recomendou no *18th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA 2018)* que os países desenvolvam normativas regulatórias para os produtos de terapias avançadas, na perspectiva da harmonização de definições e requisitos de qualidade.

Trata-se, como é cediço, de produtos altamente complexos, já registrados por agências reguladoras de referência, como FDA/US, EMA, PMDA, TGA e *Health Canada*, relacionados a riscos e incertezas clínicas que demandam regulamentação específica, além de mecanismos de monitoramento e controle adequados à realidade tanto do desenvolvimento, da fabricação quanto do uso clínico dessas inovadoras tecnologias disruptivas, mais das vezes vinculadas a altos custos para sistemas privados e públicos de saúde. Como exemplo da alta complexidade do desafio regulatório proposto, cite-se a demanda pelo registro de produtos inovadores que sofrem manipulação extensa, com expansão e diferenciação de células em cultura ou ainda modificação do seu material genético e que também, por vezes, desempenham função diferente da que desempenhariam no organismo humano em sua forma original. Tais registros, a fim de serem concedidos de maneira estruturada, responsável e sustentável pela Agência, devem, como se sabe, ser controlados, fiscalizados e monitorados de forma compatível com a complexidade que lhes é inerente, por meio do controle da produção e distribuição de produtos, baseado em inspeções de Boas Práticas, bem como por mecanismos que visem a garantir que o uso clínico desses produtos se dê de acordo com as diretrizes de segurança do paciente e o monitoramento de eventos adversos. A inovação ligada a complexidade do produto somado a relevância pública por alternativas terapêuticas abre perspectiva de falhas de assimetria de informações entre pacientes/cuidadores e o setor produtivo, bem como externalidades negativas inerentes.

Na análise da problemática envolvida, deve-se levar em conta determinados aspectos de riscos no uso geral de produtos de terapia avançada para definição dos melhores mecanismos de gerenciamento que devem ser abordados no processo de regulamentação, como exemplos:

1. Risco de infecção devido a contaminação ou reativação de microorganismos patogênicos.

2. Risco de exposição acidental de profissionais de saúde considerando o processo e ciclo do produto, inclusive o profissional cuidador.

3. Violação dos direitos dos doadores vivos (questões éticas).

4. Administração a pacientes de produtos de terapia avançada de segurança e/ ou eficácia não comprovada.

Segundo normativa internacional disponível para a concessão de um registro sanitário de produto de terapia avançada, os seguintes requisitos são considerados relevantes:

- Informações de qualidade (dados sobre o material de partida e matérias-primas utilizadas durante a produção do produto, validações e controles de qualidade, estabilidade, manutenção de rastreabilidade, entre outros).

- Conformidade com Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC).

- Desenvolvimento de ensaios clínicos para determinar se um tratamento proposto é seguro, eficaz e proporciona melhorias em relação aos tratamentos existentes.

Um significativo “agravante” do problema regulatório em comento é o fato de os dossiês de pedido de registro de produtos de terapia avançada não raramente envolverem dados clínicos inconclusivos quanto à eficácia de seu uso, suscitando, em jurisdições de referência, como União Europeia, Estados Unidos e Japão, a adoção do instituto jurídico da concessão de autorizações condicionais de comercialização (ou seja, de registros condicionais). Contexto internacional que confere especial complexidade ao processo de elaboração da norma em questão, haja vista o marco legislativo brasileiro não prever, o menos de forma explícita, tal modalidade de registro.

Outra problemática apontada pela Câmara Técnica de Terapias Avançadas – CAT da Anvisa (PORTARIA Nº 1.731, DE 9 DE SETEMBRO DE 2016) é a necessidade de previsão de mecanismos de controle para situações de uso excepcional de produtos de terapias avançadas, em situações emergenciais, principalmente a base de células e tecidos, de forma a atender a pacientes em situações graves.

Tem-se, portanto, em síntese, o seguinte problema regulatório a ser enfrentado pela Anvisa:

- ✓ Necessidade de criação de marco regulatório específico no Brasil, corretamente ancorado na legislação vigente e convergente internacionalmente, que atenda à necessidade de concessão de registros sanitários de determinado produto para uso clínico, levando em consideração, quando aplicável, os aspectos de triagem de doadores de sangue, tecidos e células, do controle de boas práticas de fabricação e do monitoramento pós-comercialização.

B. Identificação dos agentes ou grupos afetados

Um elemento de importância crescente é o envolvimento e a participação de representantes da sociedade civil (pacientes/pesquisadores/profissionais de saúde) nas atividades da Agência, seja como especialistas em comitês e grupos de trabalhos técnicos ou como indivíduos que representam as suas respectivas associações. Reconhecendo o valor acrescentado da participação social nas considerações de benefício-risco diversas atividades neste sentido têm sido organizadas pela GSTCO/Anvisa no tema, por exemplo, a criação da Câmara Técnica de Terapias Avançadas para contribuir na avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos produtos de terapias avançadas e seguir os avanços científicos nesta área, bem como a organização ou participação em

eventos técnicos (workshops, painéis, simpósio, congressos, diálogos setoriais) nos últimos anos com instituições farmacêuticas, sociedades científicas e com grupos acadêmicos para identificar o estado da arte e os desafios para o desenvolvimento de produtos de terapias avançadas. A ciência avança ao nível da medicina personalizada, das nanotecnologias, da medicina regenerativa e da biologia sintética, bem como dos avanços para agilizar o desenvolvimento não-clínico e clínico. A ciência assume-se também, cada vez mais, motor do desenvolvimento de produtos biotecnológicos, proporcionando novas formas de abordar necessidades médicas atualmente sem resposta: neste campo ainda há aspectos que requerem uma consideração cuidadosa, particularmente ao nível da adequação do atual quadro legal/regulamentar em termos, por exemplo, da avaliação benefício/risco e do desenvolvimento de ferramentas para a antecipação de possíveis problemas de segurança abrindo assim um caminho regulatório seguro para o acesso de cidadãos a estes novos tipos de produtos terapêuticos.

Pacientes, família de pacientes – agentes interessados no acesso oportuno a produtos de terapia avançada eficazes e seguros, em ambiente regulatório juridicamente seguro e adaptado aos riscos, incertezas e altos custos geralmente inerentes a esse tipo de produto. Trata-se do agente com maior assimetria de informação relacionado ao balanço risco-benefício. A regulamentação eficiente é de extrema relevância condicionando ao acesso a estes produtos num ambiente regulado e por isto, com redução de assimetrias e externalidades negativas.

Pesquisadores/Desenvolvedores – agentes fundamentais no processo de desenvolvimento tecnológico que necessitam de regras claras que estabeleçam ambiente regulatório propício ao desenvolvimento desses produtos no País, considerando as peculiaridades que distinguem atividades de pesquisa de atividades de exploração comercial de produtos. Tais produtos têm sido considerado alvos de pequenas e empresas embrionadas em Universidades/Academias com pouco aprimoramento do processo regulatório. Os avanços da biotecnologia aplicada apontam para inovações disruptivas e são alvos de financiamentos de pesquisas por grupos farmacêuticos globais que se baseiam no ambiente regulatório seguro.

Centros de Processamento Celular – agentes primários no processo de desenvolvimento e produção de produtos de terapias avançadas no Brasil com interesse em adequação aos requisitos regulatórios aumentando sua capacidade de pesquisa e produção tanto de material de partida quanto de produtos registrados. O governo brasileiro tem investido recursos públicos no desenvolvimento e aprimoramento de pesquisas nos centros de terapias celulares desde 2008, fomentando massa crítica especializada com potencial para o desenvolvimento e produção nacional. Um marco regulatório conciso, claro e dinâmico, convergente internacionalmente, permitirá um norte ao setor nacional avançando para um equilíbrio regulatório saudável.

Empresas/Indústrias Nacionais e Empresas/indústrias estrangeiras – agentes interessados na possibilidade de regularização de produtos de terapia avançada no Brasil, mediante sistemática jurídica objetiva e requisitos técnicos claros, alinhados às melhores práticas internacionais, garantido ambiente regulatório com responsabilidades definidas entre Setor Regulado e Anvisa.

Ministério da Saúde (Sistema Único de Saúde) – interessado na regularização de produtos de terapia avançada eficazes e seguros, em ambiente regulatório juridicamente seguro e adaptado aos

riscos, incertezas e altos custos geralmente inerentes a esse tipo de produto, mediante subsídios adequados da Anvisa para a tomada de decisão quanto à internalização dessas tecnologias no SUS.

C. Identificação da base legal

✓ Constituição Federal (CF) 88

Art. 200. Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei:

I - **Controlar e fiscalizar** procedimentos, **produtos** e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos;

II - **Executar as ações de vigilância sanitária** e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador;

✓ Lei 5991/1973; Lei 6360/1976; Lei 6437/77 e Decretos relacionados

Não há nas legislações sanitárias vigentes a definição de produtos de terapias avançadas como uma nova classe terapêutica. Ressalta-se a inovação tecnológica envolvida nos processos biotecnológicos de produtos com células e genes humanos. Tomando como modelos as principais agências internacionais, a GSTCO sugere a adoção da modelagem regulatória aplicada a medicamentos, ou seja, controle de ensaios clínicos, registro sanitário, certificação de boas práticas de fabricação, autorização de funcionamento de empresas, monitoramento pós-uso. Torna-se fundamental do ponto de vista técnico que sejam discutidas e elaboradas normas regulatórias específicas para os produtos de terapias avançadas.

✓ Lei 9782/99

Art. 2º Compete à União no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária:

III - **normatizar, controlar e fiscalizar produtos**, substâncias e serviços de interesse para a saúde;

Art. 7º Compete à Agência proceder à implementação e à execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2º desta Lei, devendo:

IX - **Conceder registros de produtos**, segundo as normas de sua área de atuação;

✓ RDC 214/2018

Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica.

Art.10 “Os Produtos de Terapias Avançadas somente poderão ser disponibilizados para pesquisa clínica após a aprovação do projeto de pesquisa clínica pelo Sistema CEP/CONEP e pela Anvisa; e somente poderão ser disponibilizados para terapia mediante a regularização do produto junto à Anvisa”.

✓ RDC 260/2018

Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil.

Art. 2º “Esta Resolução aplica-se aos ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional, que serão desenvolvidos no Brasil, para fins de comprovação de segurança, eficácia ou de eficácia e segurança. Parágrafo único. O registro e pós-registro de produtos de terapias avançadas deve seguir regulamentação específica”.

✓ Parecer Cons. nº12/2016/PF-ANVISA/PGF/AGU. 31 mar. 2016

Defendeu no Parecer Cons. nº12/2016/PF-Anvisa/PGF/AGU que o princípio fundamental da dignidade da pessoa humana seja atendido mediante exegese teleológica, sistemática e integrativa do §4º do art. 199 da CF/88 segundo a qual a captação ou a obtenção da matéria humana deve decorrer sempre de disposição voluntária e altruísta, sem que isso implique categorizar aprioristicamente como bens fora do comércio os medicamentos ou produtos obtidos em laboratório por meio de manipulação extensa, com emprego de modernas tecnologias, a partir de ou utilizando substâncias humanas, obtidas originalmente por meio de doação em vida ou post mortem. Considerando que a conclusão pela **possibilidade de registro junto à Anvisa e comercialização de produtos de terapias avançadas** pauta-se no princípio da dignidade da pessoa humana, advertiu-se no Parecer Cons. nº12/2016/PF-Anvisa/PGF/AGU que tais produtos só merecem o amparo do ordenamento jurídico se e enquanto servirem para promover a saúde, o bem-estar e, conseqüentemente, a vida digna, sem rebaixar os seres humanos à condição de objetos a serem mercantilizados. Assim, frisou-se a imprescindibilidade de se construir um arcabouço normativo infraconstitucional rigoroso para garantir que as substâncias humanas a serem empregadas na fabricação dos produtos de terapias avançadas sejam captadas gratuitamente, por doação livre, espontânea e informada, de modo a afastar o risco de qualquer abuso. Ainda se considerou necessário o estabelecimento de regras para delimitar os pressupostos e requisitos para manipulação de substâncias humanas e sua transformação em produtos com finalidade terapêutica, a serem comercializados com o propósito de dignificação da vida daqueles que possam ser por eles tratados.

✓ PARECER n. 00040/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU

Na linha do concluído pelo Parecer, percebe-se que há espaço e amparo na ordem jurídica sanitária para a regulação dos produtos mesmo em condições não ordinárias de avaliação de segurança e eficácia, mas, como se repisou na consulta e na resposta, mediante autorização condicionada. Um registro condicionado, quando as circunstâncias concretas o justificam, deve ser entendido como um pacto em favor da vida e da dignidade da pessoa humana, pela via da busca de soluções na área da saúde que visem a " ... eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde ... ". Logo, todos os agentes envolvidos devem estar cientes de suas responsabilidades e obrigações decorrentes de condições que se dão de modo excepcional à regra geral das condições e requisitos do registro sanitário. Depois, do ponto de vista sanitário há que se ter em vista os limites dos estabelecimentos de obrigações e responsabilidades. Qualquer responsabilização para além das questões sanitárias impede a expedição de norma por parte desta Agência. Lado outro, uma vez que estando lidando com o bem maior - vida, é imperioso que o detentor de um registro sanitário suporte também o ônus de sua opção por um registro sob condição.

✓ **Convergência Regulatória Internacional**

Os requisitos técnicos discutidos pela GSTCO e contidos na proposta de Resolução em comento estão baseados nos normativos europeus específicos para o tema "produtos de terapia avançada":

- Regulamento (CE) nº 1394/2007, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004,

- Regulamento (UE) nº 1235/2010, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010, que altera, no que diz respeito à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano,
- Regulamento (CE) n.º 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, e o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada.

Ressalta-se os textos normativos da Comunidade Europeia foram escolhidos como base para estudo da proposta que a GSTCO apresenta pela clareza e facilidade de acesso, considerando que os requisitos gerais regulatórios aplicados aos produtos de terapias avançadas estão harmonizados com os Estados Unidos (FDA) e Japão (PMDA). Além disso, foram incorporados nos processos de análise os documentos oficiais do PIC/s e do ICH.

✓ **Processo de desenvolvimento regulatório na Europa**

Normas foram desenvolvidas nos EUA e na Europa mediante a necessidade de responder à demanda do mercado para incluir a nova tecnologia dos produtos de terapias avançadas no arcabouço legal.

Em 1986, na Europa, foi estabelecida a primeira diretiva que incluía medicamentos derivados da biotecnologia (Diretiva 87/22/CEE do Conselho), estabelecendo assim uma primeira definição de produtos de alta tecnologia. Nos próximos anos, entraram em vigor várias normas, incluindo medicamentos imunológicos, como vacinas, toxinas, soros e alergênicos (Diretiva 89/342/CEE do Conselho) e produtos derivados do sangue e do plasma humanos (Diretiva 89/381/CEE do Conselho). Ambas as diretivas europeias alteraram a Diretiva 65/65 / CEE, a principal legislação para os medicamentos.

No entanto, o avanço no setor de biologia molecular e genética trouxeram muitos desafios de âmbito regulatório com novas iniciativas regulatórias. Em 1993 foi substituída a Diretiva 87/22 /CEE do Conselho onde foram incluídos os produtos derivados de processos biotecnológicos: com a tecnologia de DNA recombinante controlou-se a expressão de genes que codificam proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas, incluindo métodos de hibridoma de células de mamíferos transformados e anticorpos monoclonais. Além disso, os medicamentos produzidos por outro processo biotecnológico e os novos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos também foram incluídos no presente regulamento. Outras diretrizes e orientações, incluindo produtos biológicos ou biotecnológicos, foram criadas nos anos seguintes. Uma outra norma importante foi estabelecida pela Diretiva 2001/20/CE relativa aos ensaios clínicos que estabelece disposições específicas para a realização de ensaios clínicos e à proteção de sujeitos de pesquisa, definindo critérios de qualidade, segurança e ética [19]. Esta diretiva conduziu à harmonização dos procedimentos em ensaios clínicos nos estados membros da UE.

As células, especialmente do sangue e o plasma humano, já foram incluídas na Diretiva do Conselho 89/381/CEE e adoptadas pela Diretiva 2001/83/CE. Em 2003, a norma europeia foi alterada pela Diretiva 2002/98/CE, principalmente na definição de normas relativas à qualidade e segurança para a coleta, testes laboratoriais, processamento, armazenamento e distribuição de sangue e componentes para utilização em transfusão. Esta norma supriu a ausência de legislação específica para estes produtos que se vinculativa aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia aplicados a medicamentos. Além disso, foi estabelecido um sistema para a rastreabilidade do sangue e componentes. Do mesmo modo, em 2004, a Diretiva 2004/23/CE estabeleceu normas de qualidade e segurança em relação à coleta e testes laboratoriais para todos os tecidos e células

humanas destinados ao uso clínico. Incluem-se também produtos derivados de tecidos e células humanas, células progenitoras hematopoiéticas. Antes de 2003, foram publicadas várias orientações e guias compensando a falta de textos normativos vinculativo para os produtos de terapias avançadas. Por exemplo em maio de 2001 foram publicadas orientações para a fabricação e controle de qualidade de produtos de terapias avançadas com células somáticas destinadas a serem utilizadas como medicamentos. Essas células foram consideradas em uma nova classe terapêutica adaptada para seguir as regras estabelecidas para medicamentos.

A progressão de produtos médicos inovadores utilizando substâncias biológicas continuou, assim como o número de ensaios clínicos na Europa. Tornou-se óbvio que esses produtos inovadores não podiam ser suficientemente regulados pelos regulamentos e diretivas existentes de medicamentos. Assim, foram necessários padrões regulamentares adequados para regular estes novos tipos de produtos. Em 2002, a Comunidade Europeia iniciou um plano de ação para o desenvolvimento da biotecnologia na Europa. Este plano propunha a implementação de uma regulamentação moderna e específica para os novos produtos biotecnológicos com o objetivo de melhorar a transparência e a comunicação, especialmente sobre os aspectos de segurança, qualidade e eficácia, incluindo a rastreabilidade, a rotulagem e a liberação personalizada, além dos requisitos relacionados aos OGM. Em 2003, foram realizadas alterações na norma de medicamentos que acrescentaram definições e requisitos ao pedido de registros de produtos médicos e de produtos de terapias avançadas. Mais tarde, reconheceu-se que esta alteração não era suficiente, por exemplo, que não se incluía a engenharia de tecidos como produto de um setor de biotecnologia emergente. A falta de legislação sobre produtos de engenharia de tecidos levou a abordagens divergentes entre os países da Europa. Para ultrapassar este problema, o Comité Europeu decidiu o desenvolvimento de um novo regulamento que entrou em vigor em 2007.

Na versão preliminar da diretriz de GMP da Europa, de abril de 2010, a definição de produtos biológicos foi revisada para incluir novos produtos na legislação, tais como produtos de terapias avançadas. Também considerados produtos biológicos específicos são os produtos à base de componentes do sangue preparados industrialmente por estabelecimentos públicos ou privados, incluindo, albumina, fatores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana. O termo “industrial” não é mais definido nas normativas europeias. Sangue e componentes sanguíneos são também definidos na Directiva 2002/98/CE (Art. 3): “Sangue” deve significar sangue total coletado de um doador e processado quer para transfusão ou para industrialização. “Componente sanguíneo” significa um constituinte terapêutico do sangue (concentrados de hemácias, concentrados de plaquetas, plasma) que pode ser preparado por vários métodos. “Produto do sangue” deve significar qualquer produto terapêutico derivado do sangue ou plasma humano. Assim estes produtos também estão abarcados nas diretivas europeias de medicamentos, sendo o sangue e os produtos derivados do sangue classicamente definidos pela sua origem. Assim os requisitos regulatórios dos produtos de terapias avançadas (PTA) estão publicadas especificamente na Directiva 2001/83/CE, no Anexo 1, parte IV, 2, bem como no art. 2 do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

Por fim, analisando as normativas europeias todos os produtos biológicos estão de acordo com a definição de medicamentos biológicos convencionais mencionados no Anexo I da Directiva 2001/83/CE, alterada pela Directiva 2003/63/CE, com exceção dos produtos de terapias avançadas, considerado uma nova classe terapêutica.

✓ Regulamentos vigentes para Produtos de Terapias Avançadas - Europa

Principal documento legislativo relativo aos produtos de terapia avançada é o Regulamento (CE) n.º 1394/2007, publicado em novembro de 2007, que altera o Regulamento (CE) n.º 726/2004 e a Diretiva 2001/83 / CE [28, 40, 18]. A escolha de um regulamento, similar ao aplicado a medicamentos, demonstra o caráter específico que é dado aos produtos de terapias avançadas para assegurar uma aplicação uniforme das novas regras na Comunidade Europeia. De acordo com o ordenamento jurídico europeu uma diretiva tem de ser implementada através de uma legislação dos estados-membros e pode ser adaptada às suas necessidades especiais. O regulamento supracitado compreende os produtos terapêuticos complexos de terapia gênica, produtos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos. Considerando que, no anexo I da Diretiva 2003/63/CE, que altera os produtos da terapia genética e da terapia celular somática 2001/83 / CE, a definição legal de produtos de engenharia de tecidos está estabelecida no Regulamento (CE) n.º 1394/2007. Incluído no regulamento também estão produtos limítrofes como produtos combinados, dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis que são combinados com componentes celulares ou de tecidos.

Além da legislação específica, foi criado um comitê científico específico, o Comitê de Terapia Avançada (CAT), diferente do Comitê para Medicamentos, com expertise e conhecimentos específicos necessários para este novo campo da biotecnologia. O CAT é responsável por todas as questões científicas relacionadas aos produtos de terapias avançadas.

Como consequência do estabelecimento de um novo regulamento relativo às terapias avançadas na Europa, os requisitos relativos à avaliação científica, aos aspectos clínicos e não clínicos, bem como às BPF e às BPC, foram adaptados ou complementados.

Outros textos legais contendo os princípios e outros requisitos estabelecidos na Diretiva 2001/20/CE, Diretiva 2005/28/CE, 2004/23/CE ou 2003/94/CE permanecem válidos [19, 42, 21, 43]. Monitoramento pós-comercialização, como rastreabilidade e mecanismos para relatar e documentar reações adversas e questões relacionadas à eficácia dos produtos de terapias avançadas, foram incluídos no regulamento. Um sistema de gerenciamento para documentar riscos relacionados é especialmente essencial para os produtos projetados para permanecer no corpo humano por um período indefinido.

Para impulsionar o desenvolvimento de produtos de terapias avançadas, um incentivo de uma taxa consideravelmente reduzida é oferecido especialmente para pequenas e médias empresas (PMEs). Além disso, uma vez que as PMEs realizam estudos para demonstrar a segurança não clínica e de qualidade do produto em desenvolvimento, o novo regulamento prevê um procedimento de certificação para estes centros como incentivo. Esta certificação é um procedimento independente e voluntário, mas pode facilitar futuras aplicações para ensaios clínicos com base nesses dados. Além disso, um procedimento de classificação para esclarecer a categoria apropriada (enquadramento) é proposto para todos os candidatos.

Não estão incluídas no Regulamento para produtos de terapias avançadas questões que podem suscitar debates sociais, por exemplo, o uso de embriões que deve ser regulada pela legislação nacional de cada estado membro. O regulamento também não abrange os produtos de terapias avançadas produzidos de forma não rotineira para pacientes individuais sob responsabilidade médica. Mais uma vez, esta questão será regulada através de legislação nacional.

Dentre os requisitos técnicos elaborados com base nos regulamentos europeus mencionados acima destacam-se requisitos regulatórios relacionados à produção e à caracterização de produtos de terapia avançada, condução de ensaio clínico, requisitos de segurança e qualidade para o registro, boas práticas de fabricação (certificação de boas práticas), boas práticas de distribuição e uso desses produtos, além do monitoramento de eventos e reações adversas frente ao uso desses produtos. Tais requisitos, como se sabe, devem estar aptos a contemplar a

variabilidade e a complexidade inerentes aos componentes utilizados para gerar o produto final, tais como fontes variáveis de células, potencial de contaminação por agentes infecciosos provenientes de doador, processo de produção e expansão celular, impossibilidade de se esterilizar o produto final, devido à necessidade de manutenção das células vivas, bem como os cuidados com a seleção do doador do material de partida.

✓ **Modelo Canadense de registro condicional**

Outro documento analisado para as discussões da proposta foi o **Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)**¹, regido pelo disposto na lei, “*Food and Drugs Regulations*”², do Health Canada. O principal objetivo de estudar este documento foi entender a experiência canadense na operacionalização do registro condicional. Segundo o mecanismo NOC/c, a concessão de autorização de comercialização baseada em dados incompletos de segurança e eficácia clínicas só se dá após a empresa requerente assinar termo de compromisso no qual se responsabilize a cumprir cronograma de entrega de novos dados clínicos conclusivos, bem como informações de vigilância pós-mercado. O descumprimento do previsto em termo de compromisso suscita a alteração ou o cancelamento do respectivo registro, conforme esclarecimentos contidos no Guia “Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)”, do Health Canada³. Este recurso ou sistemática de concessão de autorizações (registros) condicionais de comercialização também é empregado pelos Estados Unidos (FDA), União Europeia (EMA), Japão (PMDA). O aprofundamento deste modelos, principalmente o processo do Health Canada foi importante visto que a concessão de registro condicional (algo não previsto de forma expressa nas Leis 6.360/76 e 9.782/99) é fundamental para o acesso de produtos a pacientes em situações específicas desde que condicione e vincule a concessão à assinatura de Termo de Compromisso pelos titulares desses produtos. A utilização do racional jurídico proposto na experiência canadense é interessante visto que o marco legal deste país também não prevê de forma expressa o instituto do registro condicional de produtos.

D. Definição dos objetivos regulatórios

Regulamentar produtos de terapias avançadas no País, de forma apropriada quanto aos riscos e incertezas desses produtos de modo a proteger e promover a saúde da população, garantindo acesso a novas alternativas terapêuticas, boa parte delas disruptivas e de alto custo, observadas as melhores práticas e estratégias internacionais.

Espera-se, outrossim, que a estratégia regulatória proposta seja capaz de garantir o acesso seguro a esses produtos, em prazos oportunos e mediante processos de trabalho eficientes da área técnica responsável, GSTCO.

II. IDENTIFICAÇÃO DE OPÇÕES REGULATÓRIAS

a. Mapeamento da experiência internacional

Por se tratar de tema de alta complexidade técnica, regulatória e jurídica, GSTCO e DIRE1, juntamente com o GADIP, solicitaram à Assessoria de Planejamento (APLAN) a elaboração de projeto de planejamento com vistas a orientar e estruturar a construção técnica da proposta de regulamento ora submetida a apreciação das instâncias decisórias da Agência. Foram avaliados pela

¹ Para compreender a Política NOC/c, ver o documento “Resumo sobre a Política de NOC/c adotada pelo Health Canada”, vide documento SEI 0634639, processo SEI 25351.494647/2015-91.

² Disponível em: https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/c.r.c.,_c._870/FullText.html

³ Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhpmpps/>

equipe envolvida no projeto conduzido e coordenado pela APLAN os marcos regulatórios estrangeiros de União Europeia, Japão, Canadá e Austrália, este último tão somente para temas de avaliação de incorporação de tecnologias em saúde, no âmbito do SUS, conforme solicitação do Diretor-Presidente.

Em anexo, segue os documentos elaborados pelo GADIP, com o intuito de mapear a experiência internacional sobre o tema:

- 1) Aprovações condicionais de produtos médicos e Vigilância Pós-Mercado na Europa e no Japão – um resumo.
- 2) Autorização condicional de comercialização de produtos médicos: gerenciamento de riscos e desafios implicados.
- 3) Sistema de Gestão da Qualidade e Registro, autorização condicional, monitoramento e controle de Produtos de Terapias Avançadas (PTAs).
- 4) Resumo da Política NOC/c adotada pelo Health Canada, *documento baseado no Guia “Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)” do Health Canada (SEI 634.639)*.
- 5) Revisão dos modelos canadense e australiano de avaliação da incorporação de tecnologias em saúde registradas com base em dados clínicos inconclusivos: paradigmas para o estabelecimento de modelo de atuação conjunta envolvendo Ministério da Saúde e Anvisa.

Em 2019, equipe da GSTCO e da Primeira Diretoria realizaram reuniões de benchmarking com a Agência Italiana de Fármaco (AIFA) e o Instituto Superior de Saúde da Itália sobre a experiência italiana na regulação de produtos de terapias avançadas. Foi fundamental para a Anvisa compreender na prática os desafios regulatórios envolvidos com estas novas tecnologias, desde as particularidades dos ensaios clínicos e o papel crucial da Agência no processo de acompanhamento no desenvolvimento do produto desde o início. Além disso, foi possível aprofundar requisitos técnicos e modelos regulatórios amplamente experimentados na Europa, como a aprovação condicional e a isenção de registro (*hospital exemption*).

B. Descrição das possíveis opções regulatórias

Foram identificadas as seguintes opções regulatórias relativas ao instituto da concessão de registro:

- 1) concessão de registro sanitário baseada em normativas elaboradas para outros produtos que não terapias avançadas: Medicamentos, especificamente Medicamentos Biológicos, ou Produtos para Saúde;
- 2) concessão de registro sanitário com regras específicas aplicadas aos produtos de terapias avançadas, sem que se matize a força do título frente à força dos dados clínicos, de segurança e de qualidade que sustentam o dossiê de registro;
- 3) concessão de registro sanitário condicional, introduzindo novo termo de registro sanitário no Brasil;
- 4) concessão de registro sanitário convencional, porém sob condições de completude de dados posteriormente ao ato de concessão, sob termo de compromisso;
- 5) dispensa de registro sanitário em situações específicas para atendimento a situações graves e de risco à vida com produtos de terapias avançadas produzidos sob Boas Práticas de Fabricação.

Dentre as alternativas acima, considerou-se inviável a primeira (1), concessão de registro baseada em normativas elaboradas para outros produtos que não terapias avançadas, visto tal alternativa não estar alinhada tecnicamente às melhores práticas internacionais em vigor para

produtos de terapias avançadas. Além disso, a inviabilidade da aplicação de requisitos e a necessidade de adaptações constantes poderia comprometer as avaliações dos dossiês dos produtos gerando dificuldades ao setor e a própria Anvisa.

Das alternativas discutidas, nota-se a necessidade de combinação de modelos para abarcar a diversidade de produtos que compreendem as terapias avançadas permitindo acesso com controle dos riscos e incertezas sanitárias implicadas nesse tipo de registro.

III. COMPARAÇÃO DE OPÇÕES

a. Descrição e comparação das opções regulatórias viáveis

Tabela 2 - Opções regulatórias para aprovação dos produtos de terapias avançadas.

Opções de registro	Vantagem	Desvantagem	Impactos positivos	Impactos negativos
Opção 2: Concessão de Registro, com regras técnicas específicas	Convergência com procedimento do EMA, FDA, Japão - Possibilidade de construir marco regulatório específico e adaptado as novas tecnologias.		Convergência com modelo regulatório de referência	
Opção 3: Concessão de registros condicionais	- Convergência com procedimento do EMA, FDA, Japão	Inexistência de menção expressa a essa modalidade de registro na legislação sanitária brasileira	Convergência com modelo regulatório de referência internacional	Insegurança jurídica
Opção 4: Concessão de registros convencionais, sob termo de compromisso (obrigações específicas) pós registros	1. Trata-se de registro convencional, previsto na Lei 6.360/76; 2. Convergência com conceito aplicado no Health Canadá 3. Apesar de não usar o termo condicional, é o mesmo entendimento técnico usado pelo EMA, FDA, Japão - Permite acesso a produtos e tecnologias em situações específicas		1. Segurança jurídica; 2. Convergência com modelos regulatórios de referência internacional. 3. Compartilhamento de riscos entre produtor, paciente e regulador.	
Opção 5: Dispensa de Registros Sanitários para determinada	1. Permite acesso à tecnologia em situações graves e de risco à vida, sob controle restrito. 2. Modelo excepcional similar ao aplicado na Europa.		Convergência com modelos regulatórios de referência internacional	

s situações				
--------------------	--	--	--	--

Tendo em vista, a maior segurança jurídica proporcionada, a convergência regulatória internacional e a aplicabilidade de estratégias para garantia de comprovação de segurança sanitária e qualidade de produção, optou-se pela elaboração de proposta de norma para registro de produtos de terapias avançadas que combine as opções 3, 4 e 5.

Como, contudo, diante da dúvida legislativa quanto a concessão pela Anvisa de registros, sem qualquer tipo de adequação ao fato de os dados de eficácia que respaldam pedidos de registro de produtos de terapias avançadas serem em muitos aspectos não totalmente conclusivos, a equipe da GSTCO, juntamente com DIRE1 e GADIP, optaram por apresentar ideias do modelo canadense de concessão de registros convencionais condicionados à assinatura de Termo de Compromisso pela empresa titular do produto, visto tal estratégia regulatória resguardar de forma satisfatória os interesses de saúde pública frente aos riscos e incertezas decorrentes do registro de produtos com necessidade de dados adicionais para comprovação de eficácia clínica.

Devido a novidade da proposta de dispensa de registro torna-se importante discutir as alternativas propostas:

Tabela 3 - Novas opções regulatórias para os produtos de terapias avançadas.

Opções de registro	Vantagem	Desvantagem	Impactos positivos	Impactos negativos
Opção 1: Registro para produto produzido de forma não rotineira, para paciente específico, sob responsabilidade de profissional médico		1. Divergência com o modelo europeu; 2. Requisito regulatório mais rígido que aquele praticado em jurisdição de referência 3. Excesso de controle da Agência em situações excepcionais		Dificuldade de operacionalização de prazos de análise de dossiê de registros em situações consideradas excepcionais, configurando excessos regulatórios.
Opção 2: Dispensa de registro para produto produzido de forma não rotineira, para paciente específico, sob responsabilidade de profissional médico, passível regularização a Anvisa.	Convergência com procedimento europeu		1. Convergência com modelo regulatório de referência; 2. Acesso sob controle de profissional da saúde e possibilidade de monitoramento pela Anvisa.	
Opção 3: Não regular o uso de produtos de		1. Profissional da Saúde sem orientações		1. Danos a pacientes em situações

<p>terapias avançadas situações excepcionais</p>		<p>regulatórias para a realização de terapias avançadas em situações excepcionais. 2.Pacientes submetidos a riscos altos sem controle e monitoramento 3.Risco de uso de produtos desqualificados</p>		<p>vulneráveis 2.Insegurança regulatória para os profissionais da saúde</p>
---	--	--	--	--

Tendo em vista, a divergência internacional da alternativa 1, bem como a gravidade do impacto negativo esperado com a alternativa 3, opta-se pela alternativa 2: **Dispensa de registro para produto produzido de forma não rotineira, para paciente específico, sob responsabilidade de profissional médico, em centros previamente certificados pela Anvisa.**

IV. PARTICIPAÇÃO SOCIAL

Desde 2012, a Anvisa já estava sensível com as discussões internacionais e as propostas de regulação sobre a temática. Desde então inúmeras discussões e encontros com o setor regulado foram realizados, incluindo profissionais da área, empresas, Centros de Processamento Celular, universidades e até público em geral. Um resumo de todos os eventos está listado abaixo:

- ✓ **Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares (2012).** Este encontro envolveu uma série de atores e teve como objetivo discutir o contexto atual das terapias celulares no Brasil e o arcabouço regulatório existente para abarcar essa nova classe de produtos. Foi uma primeira discussão social sobre o tema no Brasil, aconteceu no auditório da Anvisa e aberto a toda sociedade. Relatório completo disponível por meio do link: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/5234717/Relat%C3%B3rio+Semin%C3%A1rio+Nacional+-+Regula%C3%A7%C3%A3o+em+Terapias+Celulares+2012/dc38861b-af1c-4855-88fe-776f9a4ebeda>
- ✓ **Criação da Câmara Técnica em Terapias Avançadas-CAT (2012).** A CAT tem como objetivos principais auxiliar a Anvisa na implantação do marco regulatório, elaboração de manuais e guias, avaliação de ensaios clínicos e registro de novos produtos. Este comitê tem representatividade de especialistas de renome na área, sendo de fundamental importância nas discussões sobre o tema. Foram realizadas mais de 14 reuniões desde sua criação para subsidiar a Anvisa. A CAT trabalhou na proposta de texto normativo para o registro de produtos de terapias avançadas em discussão.
 - PORTARIA Nº 1.700, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012
 - PORTARIA Nº 1.731, DE 9 DE SETEMBRO DE 2016
- ✓ **Realização de 3 fóruns internacionais científicos com o setor regulado (2016, 2018 e 2019).** Esses encontros tiveram como objetivo discutir o estado da arte internacional sobre produtos de terapia gênica *in vivo* e *ex vivo* (células CAR-T). Os diálogos foram realizados em parceria com a indústria e com o Sindusfarma. Nestes fóruns foram discutidos aspectos

técnicos e regulatórios do processo de desenvolvimento e regulação dos produtos, inclusive as discussões de proposta regulatórias para o Brasil. Aconteceram no Auditório da Anvisa com participação de toda sociedade. aos técnicos da Anvisa de forma a subsidiar os marcos regulatórios em construção no Brasil. Participaram técnicos dos Ministérios da Saúde (MS), de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC). Aproximadamente mais de 750 pessoas nos três eventos.

- ✓ Participação em atividades com startups e indústria de produtos de engenharia tecidual em **Programa de Estudos Experienciais da Anvisa (2017 e 2018)**. Este programa consistiu em promover visitas de técnicos da Agência a indústrias, laboratórios e outras instituições, que objetivo de entender as políticas, práticas e desafios enfrentados pelas empresas na concepção e desenvolvimento de tecnologias emergentes e inovadoras. A equipe da área teve oportunidade de conhecer uma startup brasileira da área de engenharia de tecidos, bem como partilhar experiências com uma indústria internacional de produção de produto de engenharia tecidual, registrado na Europa.
- ✓ Realização de **seminário sobre produtos de terapias avançadas e novas tecnologias que utilizam células humanas, em parceria com a Associação Brasileira de Desenvolvimento Industrial-ABDI (2018)**. Este seminário teve objetivo discutir sobre as boas práticas regulatórias para o desenvolvimento de novas tecnologias e registro de produtos de terapias avançadas no Brasil, além das peculiaridades para os ensaios clínicos e não-clínicos. O público-alvo do evento foi voltado para centros de pesquisa da rede de terapia celular brasileira, fabricantes dos produtos de terapias avançadas, empresas e associação de empresas relacionadas, além das áreas técnicas e consultorias jurídicas dos ministérios da Saúde, Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações e Indústria e Comércio Exterior e órgãos como Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (Conep/MS), a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), Ordem dos Advogados do Brasil (OAB), Advocacia Geral da União (AGU) e Procuradoria da Anvisa.
- ✓ **Realização de diálogo setorial para discutir a proposta de RDC de avaliação de ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas (2018)**. O evento foi realizado com o objetivo de colher impressões depois da Consulta Pública e antes da publicação da RDC de ensaios clínicos. Além disso, foram discutidas perspectivas para o registro desses produtos no Brasil.
- ✓ Em 2018 foi realizado um **Webinar sobre Regulação de Produtos de Terapias Avançadas no Brasil**, onde foi abordado as propostas regulatórias em desenvolvimento na Anvisa e os modelos internacionais, com participação de 487 cidadãos.
- ✓ Foi publicado um volume especial da **Revista Visa em Debate sobre o tema Terapia Avançada**, onde a Anvisa publicou 3 artigos:
 - 1) Produtos de Terapias Avançadas: uma introdução ao gerenciamento de riscos
 - 2) Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil
 - 3) Possibilidade jurídica de registro e comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil.

- ✓ Em 2019, foi publicado na revista eletrônica da **International Society Cell and Gene Therapy**, artigo sobre o modelo regulatório brasileiro em desenvolvimento para os produtos de terapias avançadas:
 - Brazil breakthrough in advanced therapy Regulations: a boost for cell- based clinical trials and market approval in the region?**
- ✓ Discussão da proposta regulatória em inúmeros eventos científicos nacionais e internacionais (2015-2019):

Tabela 4 - Eventos científicos nacionais e internacionais para discussão da proposta de regulação de produtos de terapias avançadas.

Internacional		
Instituição/Local	Tema	Ação da GSTCO
<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S - Hong Kong - 2016</i>	Encontro do Comitê de Espertos em Sangue, Tecidos, Células e Órgãos	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas
<i>Embaixada da Espanha – Cartagena – Colômbia -2016</i>	Medicina Regenerativa, Terapia Gênica e Celular	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas – América Latina e Espanha
<i>VIII Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica – CPARF 2016</i>	Regulação Sanitária em Sangue e Terapias Avançadas	Mesa redonda: Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas
<i>23º PIC/S Expert Circle on Human Blood, Tissues Cells and Atmps – Seul/Coreia do Sul - 2017</i>	Encontro do Comitê de Espertos em Sangue, Tecidos, Células e produtos de terapias avançadas	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas
<i>Global Bio Conference 2017, 26 a 30 de junho, Seul/Coreia do Sul- 2017</i>	Regulação Sanitária em Terapias Avançadas	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas
<i>Conversatorio Terapias médicas avanzadas: “De los productos derivados de células o tejidos humanos, hasta la terapia génica. Ministerio da Saúde da Colômbia - 2018</i>	Regulação Sanitária em Terapias Avançadas	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas – modelo em desenvolvimento no Brasil
<i>Latin American Osteobiologics Spring Summit - Estados Unidos - 2018</i>	Produtos terapêuticos a base de tecidos humanos	Visita técnica em indústria de produção de tecidos humanos
<i>ICDRA 2018 – Discussão sobre Produtos de Terapia Avançadas</i>	Regulação Sanitária em Terapias Avançadas	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas – modelo em desenvolvimento no Brasil
<i>24º PIC/S Expert Circle on Human Blood, Tissues Cells and Atmps – Polônia 2018</i>	Encontro do Comitê de Espertos em Sangue, Tecidos, Células e	Discussão sobre requisitos técnicos e regulatórios para produtos de terapias avançadas

	produtos de terapias avançadas	
<i>ICMRA Innovation Project: Discussions with respect to the WS3 3D bio-printing case study</i>	Produto de Terapia Avançada	Estudo de Caso de enquadramento e regulação de produto de engenharia de tecido com as Agências: EMA, HSA, Health Canada, MHRA
Nacional		
Participação no Bio Latin America 2016	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
1º Simpósio de Engenharia de Tecidos – Sede da LÓreal Brasil – 15 de maio de 2017	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
VI Simpósio Novas Fronteiras Farmacêuticas nas Ciências, Tecnologia, Regulamentação e Sistema de Qualidade - 2017	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
XVIII Encontro Nacional de Profissionais em Pesquisa Clínica	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil – ensaios clínicos
Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular 2016, 2017 e 2018	Hemoterapia e Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
Congresso de Terapia Celular – Assembleia Legislativa em São Paulo/SP -em 2018 e 2019	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
XIX Encontro Nacional de Profissionais em Pesquisa Clínica	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil – ensaios clínicos
Encontro com Associação de Pacientes – Federação Brasileira de Hemofilia 2017, 2018 e 2019	Produtos de terapias avançadas	Discussão com pacientes sobre as novas tecnologias e perspectivas regulatórias
Simpósio Internacional de Terapia Celular do Hospital Israelita Albert Einstein	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
Fórum de Biobancos – Ministério da Saúde	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
Congresso Brasileiro de Transplantes de Medula Óssea 2019	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil
SIMPÓSIO DA ABTCEL 2019	Produtos de terapias avançadas	Discussão das propostas regulatórias em desenvolvimento no Brasil

- ✓ Desde 2016, a GSTCO atendeu **Parlatório 38 empresas e institutos de pesquisas** nacionais e internacionais na intenção de desenvolvimento e registro de produtos de terapias avançadas no Brasil.

DISCUSSÃO COM ATORES INTERNOS DA ANVISA

Tabela 5 - Discussão com atores internos para a regulação de produtos de terapias avançadas.

<p>Gerência-Geral de Medicamentos -Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos- Gpbio -Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - Copec</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Discussão das propostas normativas de ensaios clínicos e de registro - Curso de capacitação em ensaios clínicos - Avaliação de dossiê de ensaios clínicos em conjunto com GSTCO
<p>Gerência-Geral de Fiscalização Sanitária – GGFIS Coordenação de Gestão da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária (CGPIS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Discussão das propostas normativas de ensaios clínicos e de registro com relação a boas práticas de fabricação -Curso de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (participação de técnicos da GSTCO)
<p>Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde (CPPRO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Discussão das propostas normativas de ensaios clínicos e de registro -Curso de capacitação em ensaios clínicos
<p>Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Discussão das propostas normativas de ensaios clínicos e de registro com relação a exportação e importação de produtos e bens relacionados
<p>Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Discussão das propostas normativas de ensaios clínicos e de registro com relação aos processos de monitoramento pós registro
<p>Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Apoio em relação as Boas Práticas Regulatórias
<p>Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Programa de Estudos Experienciais
<p>Gerência-Geral de Tecnologia da Informação (GGTIN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adequação do DATAVISA ao peticionamento eletrônico para os processos de anuência de ensaios clínicos
<p>Gerência-Geral de Gestão Administrativa e Financeira (GGGAF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Definição do processo de arrecadação
<p>Assessoria de Assuntos Internacionais (Ainte)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Processos de articulação internacional sobre o tema -Facilitador do benchmarking com Itália
<p>Assessoria de Planejamento (Aplan)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Projeto Estratégico

V. PLANO DE IMPLEMENTAÇÃO, FISCALIZAÇÃO E MONITORAMENTO

Em parceria com a APLAN, foi elaborado um Plano de Tratamento de Riscos Cooperativos, tendo como foco de análises os riscos e alternativas diante da implementação, fiscalização e monitoramento da regularização dos produtos de terapias avançadas no Brasil.

A partir da publicação do marco regulatório para o registro de produto de terapia avançada, segue alguns desafios para a sua **implementação**, bem como estratégias para a superação, descritos no quadro abaixo:

Tabela 6 - Desafios para a implementação, fiscalização e monitoramento regulação em produto de terapia avançada.

Desafios para a implementação	Ações para superação dos desafios	Áreas responsáveis	Cronograma
Necessidade de corpo de especialistas para análise dos dossiês de registro em quantidade suficiente e com capacitação adequada para identificação dos riscos inerentes ao processo.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Criação de uma Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (RENETA), que irá auxiliar a Anvisa na avaliação dos dossiês de registro de produtos de terapias avançadas 2) Estratégias de capacitação de servidores da Anvisa 3) Elaboração de guias e manuais técnicos 4) Proposta de remoção interna de servidores da Agência 5) Elaboração de Bancos de Talentos entre servidores da Agência lotados em outras áreas e que poderiam contribuir em temas específicos 6) Cooperação técnica para formação de especialistas com a Itália/EMA. 	-Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos-GSTCO -Diretoria 1 -GGPES -AINT	2019-2021
Necessidade de reestruturação da área para se adequar ao novo processo regulatório adotado.	<ul style="list-style-type: none"> -Criação de uma Coordenação interna à GSTCO dedicada a gestão dos processos de terapias avançadas - Distribuição dos processos de trabalho/servidores da GSTCO em dinâmica colaborativa entre os diversos especialistas de sangue, tecidos, células e órgãos -Otimizar processos de avaliação de dossiê de registros em situações que a GSTCO já vem acompanhando o desenvolvimento do produto no ensaio clínico realizado no Brasil. -Acelerar processos de avaliação de dossiê de registro com Certificações de BPF emitidas por agências fundadoras do ICH (FDA, EMA e Japão). 	GSTCO Diretoria 1	2019-2020
Necessidade de atender às demandas de registro de produtos no prazo estipulado pela normativa	<ul style="list-style-type: none"> - Participação ativa de especialistas <i>ad hoc</i> da RENETA e CAT. -Utilização de sistemas informatizados para gerenciamento da fila de petições de registro -Possibilidade de Cooperação Técnica com países da Europa, Estados Unidos e outros. 	GSTCO Diretoria 1 GGTIN AINT	2019-2020

	- Adequação do DATAVISA para peticionamento eletrônico. Inclusão de códigos de assunto, bem como atualização para a atividade de registro de produtos de terapias avançadas		
Necessidade de adequação do setor regulado nacional para a nova regulamentação	Realização de trabalhos de sensibilização, capacitação e aconselhamento científico, principalmente as empresas nacionais -Produção de manuais técnicos e procedimentos operacionais relacionados aos processos de interação com a Anvisa	GSTCO Diretoria 1	2019-2021
Necessidade de desenvolvimento de estratégias de monitoramento para avaliação de dados e provas adicionais de eficácia clínica para o registro de alguns produtos com termo de compromisso.	- Participação ativa de especialistas <i>ad hoc</i> da RENETA e CAT. -Utilização sistemas informatizados para gerenciamento da fila de petições de registro -Possibilidade de Cooperação Técnica com países da Europa, Estados Unidos e outros	GSTCO Diretoria 1	2019-2021

Estratégias de fiscalização:

As estratégias de fiscalização a serem consideradas para o cumprimento da intervenção regulatória são:

- ✓ Inspeções para emissão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação-CBPF para as empresas produtoras de produtos de terapias avançadas;
- ✓ Análise de Certificações de BPF emitidas por agências fundadoras do ICH (FDA, EMA e Japão) no processo de avaliação de registro de produtos no Brasil.
- ✓ Ações de fiscalização a partir de dados monitoramento pós-uso de produtos ou recebimento de denúncias ou reclamações via canais institucionais de governo;
- ✓ Monitoramento, via inspeção sanitária de produção e dados/informações, dos processos de registros simplificados (Produtos de Terapias Avançadas Classe I);
- ✓ Inspeção ou auditoria de dados e informações de dossiê em situações baseadas em riscos;
- ✓ Inspeções realizadas pelos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária-SNVS para a emissão de Autorização de Funcionamento de Empresas-AFE e determinados monitoramentos coordenados pela Anvisa.

A GSTCO deverá integrar as ações de anuência de ensaios clínicos, avaliação de dossiês de registro e realização das ações de inspeção para emissão e renovação da CBPF dos produtos. Desta forma pretende-se alinhar os processos otimizando etapas de avaliação com o acompanhamento direto do ciclo de vida do produto. A proposta é otimizar ações regulatórias avaliando utilizar a fiscalização ou inspeção em situações que se poderá substituir análise documental ou vice-versa.

Além disso, a equipe do SNVS (Visas locais) deverá ser treinada e capacitada para a realização de inspeções nas empresas e emissão das AFE e monitoramentos por meio de inspeções periódicas.

Plano de monitoramento:

A GSTCO pretende desenvolver indicadores para assegurar o cumprimento no disposto da proposta regulatória, por exemplo:

- Monitorar a quantidade de produtos registrados por semestre;
- Monitorar o cumprimento dos prazos estabelecidos no regulamento por semestre;
- Monitorar a qualidade das análises realizadas por servidor;
- Monitorar o cumprimento dos dados e provas adicionais de eficácia clínica para determinados produtos com termo de compromisso;
- Monitorar o número de produtos dispensados de registro.

VI. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mason C, Dunnill P. **A brief definition of regenerative medicine**. Regen Med.2008;3(1);1 5.
<https://doi.org/10.2217/17460751.3.1.1>

2. Ancans J. **Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development.** *Front Immunol.* 2012;3:253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00253>
3. European Union. Regulation (EC) N° 1394/2007. **Advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) N° 726/2004.** Paris: European Union; 2007 [acesso 25 dez 2018]. Disponível em: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
4. World Health Organization (WHO). **Draft recommendations of the 18th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA),** 2018. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/18-ICDRA_DraftRecommendations-v1.pdf?ua=1
5. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. 2017. **Preparing for Future Products of Biotechnology.** Washington, DC: The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/24605>.
6. European Medicines Agency (EMA). **Regulatory Science to 2025 Strategic reflection.** https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-proceduralguideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
7. Mason C, Manzotti E. **Regen: the industry responsible for cell-based therapies.** *Regen Med.* 2009;4(6):783-5. <https://doi.org/10.2217/rme.09.72>
8. Mason C, Dunnill P. **A brief definition of regenerative medicine.** *Regen Med.* 2008;3(1):1-5. <https://doi.org/10.2217/17460751.3.1.1>
9. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). **Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy.** Silver Spring: Food and Drug Administration; 1998 [acesso em 28 dez 2018]. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm>
10. Hidalgo-Simon, A. (2017). **The EMA view: advanced therapies in Europe.** <https://www.ebe-biopharma.eu/wp-content/uploads/2017/12/2017-AHS-presentation-6thEBE-AnnualRegulatory-Conference-5-Dec-17.pdf>.
11. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, *et al.* **Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia.** *Cytotherapy* 16, 2014, 289–297.

12. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P *et al.* **Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives.** *J. Mark. Access Health Policy* 4, 2016, 31036. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.31036?needAccess=true>
13. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A *et al.* **Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive.** *Mol. Ther.* 20, 2012, 479–482. https://ac.els-cdn.com/S1525001616305068/1-s2.0-S1525001616305068-main.pdf?_tid=1427d0cc-b7b9-453b-984e-e411976c0ccf&acdnat=1546003808_9f186280a8634a59a6c9c5aac23977a2
14. Wilde S, Guchelaar H J, Zandvliet ML *et al.* **Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape.** *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 3, 2016, 16073. https://ac.els-cdn.com/S2329050116301991/1-s2.0-S2329050116301991-main.pdf?_tid=d46863a0-e58d-45ca-a070-4b3ea924b5a5&acdnat=1546003878_44670c9865dd1217019df6fd88466f3c
15. Viganò M, Giordano R, Lazzari L. **Challenges of running a GMP facility for regenerative medicine in a public hospital.** *Regen. Med.* 12, 2017, 803–813. <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/rme-2017-0051>
16. Galli M. **ATMPs for cancer immunotherapy: a regulatory overview.** In *Tumor Immunology*. Methods in Molecular Biology, Volume 1393, A. Bondanza and M. Casucci, eds. (Humana Press), 2016, pp. 1–9 https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-3338-9_1
17. Pignatti F, Aronsson B, Gate N *et al.* **The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency: frequently raised objections, and outcome.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 2002, 573–580 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-002-0532-8>
18. Wilde S, Veltrop-Duits L, Hoozemans-Strik M, *et al.* **Hurdles in clinical implementation of academic advanced therapy medicinal products: a national evaluation.** *Cytotherapy* 18, 2016, 797–805. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1465324916300044>
19. World Health Organization – WHO. **A WHO guide to good manufacturing practice (GMP).** Geneva: World Health Organization; 1997.
20. Williams DJ, Thomas RJ, Hourd PC, *et al.* **Precision manufacturing for clinical-quality regenerative medicines.** *Philosophical Trans A Math Phys Eng Sci.* 2012;370 (1973):3924–49. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0049>

21. Au P, Hursh DA, Lim A, et al. **FDA oversight of cell therapy clinical trials.** *Science Translat Med.* 2012;4(149):149f31. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004131>
22. Codinach M, Blanco M, Ortega I, et al. **Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells.** *Cytotherapy* 18, 2016, 1197–1208 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1465324916304005>
23. D'Ippolito G, Howard GA, Roos BA et al. **Isolation and characterization of marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells.** *Exp Hematol.* 2006;34(11):1608-10. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.07.016>.
24. Bieback K, Hecker A, Kocaömer A, et al. **Human alternatives to fetal bovine serum for the expansion of mesenchymal stromal cells from bone marrow.** *Stem Cells.* 2009;27(9):2331-41. <https://doi.org/10.1002/stem.139>
25. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. **Risk factors in the development of stem cell therapy.** *J Transl Med.* 2011;9:29. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-29>
26. Keating A. **Mesenchymal stromal cells: new directions.** *Cell Stem Cell.* 2012;10(6):709-16. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.015>
27. Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, et al. **Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease.** *Cell Stem Cell.* 2012;10(3):244-58. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.02.005>
28. Silva Junior JB, Takao MRM, Parca RM. **Produtos de Terapias Avançadas: uma introdução ao gerenciamento de riscos.** *Vigil. sanit. Debate,* v.6, n.1, 2018. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01073>
29. Thirumala S, Goebel WS, Woods EJ. **Manufacturing and banking of mesenchymal stem cells.** *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(5):673-91. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.763925>
30. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. **Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies: bridging scientific observations and regulatory viewpoints.** *Cytotherapy.* 2013;15(7):753-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.03.005>
31. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, et al. **Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices.** *Transfusion.* 2014;54(5):1418-37. <https://doi.org/10.1111/trf.12421>