

KELLY LUCY GUIMARÃES GOMES

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS: REGULAÇÃO E
MONITORAMENTO SANITÁRIO NO BRASIL, ESTADOS UNIDOS, UNIÃO
EUROPEIA E JAPÃO

BRASÍLIA, 2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

KELLY LUCY GUIMARÃES GOMES

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS:
REGULAÇÃO E MONITORAMENTO SANITÁRIO NO BRASIL, ESTADOS
UNIDOS, UNIÃO EUROPEIA E JAPÃO

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi
Novaes

Coorientador: Prof. Dr Ricardo Eccard da Silva

BRASÍLIA, 2024

KELLY LUCY GUIMARÃES GOMES

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS: REGULAÇÃO E
MONITORAMENTO SANITÁRIO NO BRASIL, ESTADOS UNIDOS, UNIÃO
EUROPEIA E JAPÃO

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (Presidente)
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB

Dra. Daniela Marreco Cerqueira
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

Prof. Dr. Mario Jorge Sobreira da Silva
Coordenação de Ensino e Divulgação Científica, Instituto Nacional de Câncer
- INCA

Profa. Dra. Pérola de Oliveira Magalhaes Dias Batista
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB

BRASÍLIA, 2024

*Dedico este trabalho ao meu marido, Fernando e aos
meus filhos, Marina e Rafael, que me inspiram e ensinam
todos os dias.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me ensinaram desde cedo a importância da educação e a não desistir de meus sonhos.

Ao meu irmão e minhas irmãs, pelo amor, carinho e proteção.

A toda equipe da Quarta Diretoria da Anvisa, durante o período de mandato de Fernando Mendes Garcia Neto e de sua adjunta Meiruze Sousa Freitas, pela amizade, confiança e respeito ao meu trabalho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, pela confiança mais uma vez, paciência e ensinamentos.

Ao meu coorientador, Dr. Ricardo Eccard da Silva, pelas intervenções minuciosas e por compartilhar seus conhecimentos.

Às minhas amigas da Anvisa, Diana, Flávia, Mayra, Patrícia, Roberta e Tatiana, por todos os momentos compartilhados.

Aos meus queridos, Fernando, Marina e Rafael, meus “parceiros” de estudo e trabalho, pela troca diária durante os dois anos em que ficamos em casa e fizemos dessa um lugar de muito amor e aprendizado.

“E sonhos não envelhecem”

(Milton Nascimento/Lô Borges/Marcio Borges, Clube da esquina 2)

RESUMO

Introdução: O crescente desenvolvimento e o aprimoramento de técnicas na área de biotecnologia levaram ao desenvolvimento de terapias inovadoras, denominadas produtos de terapias avançadas (PTAs). Esses produtos são considerados uma classe especial de produtos biológicos, que compreende os medicamentos ou produtos de terapia gênica, de terapia celular avançada e os de engenharia de tecidos. O interesse global por produtos de terapias avançadas se deve às perspectivas de descobertas de novas opções de tratamento para doenças raras e graves, sem alternativas terapêuticas. Os reguladores sanitários desempenham ações no apoio à inovação e na facilitação do desenvolvimento desses produtos, permitindo o acesso a terapias seguras e eficazes. **Objetivo:** Analisar os marcos regulatórios de ensaios clínicos, de autorização de comercialização e de monitoramento adotados pelos membros do *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH): Brasil, EUA (Estados Unidos da América), Japão e UE (União Europeia) para os PTAs. **Métodos:** Estudo exploratório, documental, utilizando a técnica de análise de conteúdo, com a coleta de dados: i) nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da European Medicines Agency (EMA), da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) do Japão, ii) no ClinicalTrials.gov, iii) na International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Resultados:** O Brasil, o Japão e a UE desenvolveram marcos regulatórios específicos para esses medicamentos. Os EUA utilizaram a regulamentação de produtos biológicos. EMA, FDA e PMDA publicaram diretrizes para vigilância pós comercialização e documentos técnicos com recomendações para os patrocinadores, relacionadas ao desenvolvimento de ensaios clínicos (EC) de PTA. A Anvisa não publicou diretrizes ou documentos técnicos de orientação para esses produtos. A distribuição geográfica dos EC apresentou os seguintes resultados: os EUA apresentaram maior número de ensaios cadastrados (n = 430), seguido da UE (n = 163), Japão (n = 68) e Brasil (n = 29). Em relação as demandas de incorporação de tecnologia pelo Sistema Único de Saúde (SUS), até outubro de 2023, dos cinco produtos registrados no país, dois produtos foram demandados para avaliação, mas apenas o Zolgensma foi incorporado. **Conclusões:** A legislação e as diretrizes regulatórias adotadas pelas agências reguladoras

apresentam semelhanças e diferenças. Não foi possível avaliar se estas diferenças podem ser traduzidas em recomendações finais divergentes por parte das autoridades reguladoras após um pedido de autorização de introdução no mercado. É importante considerar a realização futura de um processo progressivo de harmonização de terminologia, recomendações legais e requisitos de caracterização entre as agências sanitárias internacionais. A inovação e a complexidade dos PTA exigem mecanismos que sejam também inovadores nas abordagens de avaliação e controle de riscos e benefícios em sistemas regulatórios. Neste contexto, é estratégico adotar procedimentos de convergência e confiança entre as principais agências reguladoras internacionais para alcançar eficiência e melhoria nas capacidades regulatórias locais que cubram todo o ciclo de vida do produto com foco em uma abordagem baseada no risco.

Palavras-chave: terapia gênica, terapia celular avançada, engenharia de tecidos, quadro regulamentar.

ABSTRACT

Introduction: The development and improvement of biotechnological techniques have led to the development of innovative therapies known as Advanced therapy medicinal products (ATMP). These products are considered a special class of biological products, which includes medicines or gene therapy products, advanced cell therapy and tissue engineering products. The global interest in ATMP is due to the prospect of discovering new treatment options for rare and serious diseases without therapeutic alternatives. Regulators play a key role in supporting innovation and facilitating the development of these products, enabling access to safe and effective therapies through the establishment of health regulatory actions. **Objective:** This study aims to analyze the regulatory frameworks for clinical trials, marketing authorization and monitoring of ATMP, adopted by members of the International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Brazil, Japan, European Union and United States (US). **Methods:** Exploratory, documentary study, using the content analysis technique, with data collection: i) on the websites of the National Health Surveillance Agency (Anvisa), the European Medicines Agency (EMA), the Food and Drug Administration (FDA) of the US and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) of Japan, ii) on ClinicalTrials.gov, iii) on the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization (WHO). **Results:** Brazil, the European Union and Japan have developed specific regulatory frameworks for these medicines. The US used the regulation of biological products. EMA, FDA and PMDA have published guidelines for post-marketing surveillance and technical documents with recommendations for sponsors related to the development of PTA clinical trials. Anvisa has not published guidelines or technical guidance documents for these products. Regarding the demands for technology incorporation by the Unified Health System (SUS), by October 2023, of the five products registered in the country, two products were requested for evaluation, but only Zolgensma was incorporated. **Conclusions:** The legislation and regulatory guidelines adopted by the regulatory agencies exhibit similarities and differences. It was not possible to assess whether these differences could be translated into divergent final recommendations by regulatory authorities upon a request for marketing authorization. In the future, it will be appropriate to start a progressive process of harmonization between these agencies in terms of

terminology, legal recommendations, and characterization requirements, particularly important for emerging countries such as Brazil. In this sense, some measures can be taken to achieve this alignment between regulators. The innovation and complexity of ATMPs require mechanisms that are also innovative in their approaches to assessing and controlling risks and benefits in regulatory systems. In this context, it is strategic to adopt convergence and trust procedures between the main international regulatory agencies to achieve efficiency and improvement in local regulatory capabilities that cover the entire product life cycle with a focus on a risk-based approach.

Keywords: gene therapy, advanced cell therapy, tissue engineering, regulatory framework.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Coleta de dados da pesquisa	24
ARTIGO 1	
Figure 1 Types of advanced therapy medicinal products. Brazil, 2021	31
Figure 2 Clinical trial submission and evaluation flow at Anvisa. Brazil, 2021	37
Figure 3 Scheme summary Anvisa's marketing authorization. Brazil. 2021	52
ARTIGO 2	
Figure 1 Research flow on the agency websites	78
Figure 2 Mandatory post-authorization measures	87
Figure 3 Post-marketing requirements	89
Figure 4 Post-marketing surveillance	90
Figure 5 Post-marketing studies	92
ARTIGO 3	
Figura 1 Fluxograma de identificação e seleção e ensaios clínicos	115
Figura 2 Quantitativo de ensaios por tipo de PTA	116
Figura 3 Representação geográfica dos EC analisados	117
Figura 4 Distribuição das fases e países/região dos EC	118
Figura 5 Distribuição dos patrocinadores dos ensaios clínicos com PTA	119
Figura 6 Área da doença e números de EC	121

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 - General requirements for submission of Simplified Advanced Therapy Product Clinical Development Dossier and Advanced Therapy Product Clinical Development Dossier, Brazil, 2021	38
---	----

Table 2 - Requirements for class I and II review process	40
--	----

Table 3 - Regulatory terminology and definitions of products based on genes, tissues or cells regulated under regulatory authorities of Brazil, EU, USA and Japan	45
---	----

Table 4 - Summary of priority and conditional approval programs	48
---	----

ARTIGO 2

Table 1 - Conditional marketing authorization procedures in Brazil, Europe, United States and Japan, 2022	72
---	----

Table 2 - Guidelines and requirements for post-marketing monitoring	84
---	----

ARTIGO 3

Tabela 1 - Lista de regulamentos e guias para desenvolvimento de ensaios com PTAs	111
---	-----

Tabela 2 - Classificação dos ensaios por tipo de patrocinador e fase de desenvolvimento	120
---	-----

Tabela 3 – Área da doença e nº de ensaios	121
---	-----

ARTIGO 4

Tabela 1 - Produtos registrados na Anvisa até dezembro/2023	134
---	-----

LISTA DE SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Autoridade/Agência Reguladora
ATMP	Advanced therapy medicinal product
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CE	Comissão Europeia
CGTP	Cell and Gene Therapy Product
CTP	cell therapy product
CGU	Controladoria-Geral da União
CMPH	Committee for Medicinal Products for Human
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
EC	Ensaio Clínico
EMA	European Medicines Agency
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food And Drug Administration
GTMP	Gene therapy medicinal product
GVP	Good Vigilance Practice
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISCT	The International Society for Cell & Gene Therapy
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGR	Plano de Gerenciamento de Risco
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PTA	Produto de Terapia Avançada
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
REMS	Risk evaluation and mitigation strategy

STF	Superior Tribunal Federal
STJ	Superior Tribunal de Justiça
SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tissue engineering products
UE	União Europeia

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	16
2 INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	23
2.1. OBJETIVO GERAL.....	23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3. MÉTODOS.....	24
3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3.2 DOCUMENTOS OFICIAIS	25
3.3 ENSAIOS CLÍNICOS	26
3.4 JUDICIALIZAÇÃO	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 ARTIGO 1 – COMPARISON OF NEW BRAZILIAN LEGISLATION FOR THE APPROVAL OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS WITH EXISTING SYSTEMS IN THE USA, EUROPEAN UNION AND JAPAN	29
4.2 ARTIGO 2 – POST-MARKETING AUTHORISATION SAFETY AND EFFICACY SURVEILLANCE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS IN BRAZIL, THE EUROPEAN UNION, THE UNITED STATES AND JAPAN	67
4.3 ARTIGO 3 – ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL, UNIÃO EUROPEIA, JAPÃO E ESTADOS UNIDOS.....	104
4.4 ARTIGO 4 – ACESSO A PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL	129
5 CONCLUSÕES FINAIS	149
REFERÊNCIAS.....	153
APÊNDICE	154
APÊNDICE A – DESENHO DA PESQUISA PUBLICADO NO CAPÍTULO DESIGN THINKING: APLICAÇÕES NO DESENHO DE PESQUISA	154
APÊNDICE B – PUBLICAÇÃO DE LIVRO	176
APÊNDICE C - PARTICIPAÇÃO NA AVALIAÇÃO DA PUBLICAÇÃO DE LIVRO ...	155
ANEXOS	156
ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	156

ANEXO B - TERMO DE CONCORDÂNCIA INSTITUCIONAL PARA COLETA DE DADOS E REALIZAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA	156
---	-----

APRESENTAÇÃO

A tomada de decisão regulatória depende de conhecimento científico e técnico de um produto ou serviço a ser regulamentado. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem o papel de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública. De acordo com a Food And Drug Administration (FDA), Ciência Regulatória é a ciência que desenvolve novas ferramentas, padrões e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de todos os produtos regulamentados por essa agência.

Essa tese surgiu a partir da experiência da doutoranda na participação da construção do voto de relatoria para o tema Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa que dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada (PTA) de origem humana e dá outras providências. Esse voto foi proferido na Reunião Ordinária Pública nº 2, de 18 de fevereiro de 2020.

Inicialmente, foi desafiante entender o que era um PTA, suas diferenças de um produto biológico “tradicional” e o porquê da necessidade de desenvolver um quadro regulamentar específico para esses medicamentos. O interesse pelo tema aumentou a partir da leitura do artigo intitulado *Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide*, publicado na revista *Cytotherapy*, da The International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT).

Durante a pesquisa bibliográfica do projeto de pesquisa foram encontrados artigos que avaliavam as regulamentações dos Estados Unidos (EU), União Europeia (EU) e Japão. Esses estudos, assim como essa tese, não têm o objetivo de avaliar o melhor ou pior regulamento e sim compreender como as diferenças e as similaridades impactam na decisão final do regulador, bem como os caminhos regulatórios que permitam o acesso a esses produtos de forma segura.

A publicação, em dezembro de 2021, da consulta pública da Organização Mundial da Saúde (OMS), denominada “WHO Considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products (CGTPs)” serviu como base para consolidar o entendimento dos desafios enfrentados na implementação de normas para esses produtos.

Essas referências foram utilizadas para o desenvolvimento do capítulo de Introdução desta tese. Na sequência, são apresentados os objetivos, os métodos e os resultados. Os resultados foram discutidos em forma de artigos: i) *Comparison of new*

Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan, publicado no periódico *Cytotherapy*, classificado pelo Programa da CAPES - Qualis A2; ii) Post-marketing authorisation safety and efficacy surveillance of advanced therapy medicinal products in Brazil, the European Union, the United States and Japan”, publicado no periódico *Cytotherapy*; iii) Ensaio clínico com produtos de terapias avançadas no Brasil, União Europeia, Japão e Estados Unidos, que se encontra em fase de tradução para o inglês; e iv) Acesso a produtos de terapias avançadas no Brasil, que se encontra em fase de tradução para o inglês.

Por fim, são apresentadas nesta tese as considerações finais e foram contempladas algumas sugestões de temas para agenda regulatória da Anvisa.

2 INTRODUÇÃO

O avanço científico na área da biologia molecular deu origem a descobertas no campo da biotecnologia, bem como da medicina regenerativa, levando ao desenvolvimento de uma nova classe terapêutica, denominada PTA que abrange produtos de terapia gênica, de terapia celular avançada e os de engenharia de tecidos (1).

Esses produtos são considerados inovadores, pois oferecem opções de tratamento para doenças que têm poucas ou nenhuma opção de tratamento eficazes (2). Até chegar a esse status atual, os primeiros ensaios clínicos com esses produtos envolveram principalmente as questões de segurança. Um exemplo emblemático ocorreu em 1999, quando um paciente veio a óbito logo após a administração de um vetor viral durante um ensaio clínico de terapia gênica. A causa foi uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo vetor adenoviral de primeira geração (3).

Atualmente, os PTAs são considerados medicamentos no Brasil, EUA, Japão e UE, mas apresentam características peculiares quando comparados aos medicamentos sintéticos, devido à sua origem (células e tecidos) e complexidade no processo de fabricação, por utilizarem tecnologias inovadoras (transferência genética baseada em vetores de origem viral). Essas características e as possíveis indicações terapêuticas, para doenças raras ou sem opção terapêutica, torna o processo de desenvolvimento desses produtos oneroso e desafiador (2). Os muitos desafios apresentados por eles incluem aspectos que abrangem: fabricação, plano de desenvolvimento não clínico, ensaio clínico, autorização de comercialização e monitoramento pós autorização de comercialização (4). No desenvolvimento, projeto e execução de processos de fabricação para PTA, é essencial que os fabricantes estabeleçam um procedimento para identificar os riscos específicos associados ao produto e ao processo de fabricação. Esses riscos estão diretamente relacionados ao alto grau de variabilidade do material de partida, características e origem das células/tecidos, características biológicas dos vetores, as características da proteína expressa (para produtos de terapia genética) e o tipo de processamento (manipulação mínima ou extensa de células ou tecidos) (5).

Os estudos não clínicos com PTA, importantes para fornecer subsídios iniciais sobre a potencial segurança de um produto experimental em humanos, podem ser

desafiadores devido a fatores como, a dificuldade de encontrar sistemas in vitro apropriados ou modelos animais para doenças raras. No caso dessas doenças, a condução dos ensaios clínicos requer um quadro regulamentar robusto para as situações em que não há dados sobre a história natural da doença e a população de pacientes é pequena. Em algumas situações não é possível conduzir ensaios randomizados, por não haver um grupo comparador adequado, o que torna a avaliação de eficácia e segurança muito mais complexa (6).

Compreender esses desafios é fundamental para o desenvolvimento e estabelecimento de um quadro regulamentar para a condução dos ensaios clínicos, o cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF), a autorização para comercialização e o monitoramento pós comercialização.

Como forma de garantir a qualidade, eficácia e segurança, muitos países estabeleceram regulamentos e diretrizes para esses produtos. De acordo com a OMS, essas estruturas regulamentares refletem a diversidade e a complexidade desta classe de produtos terapêuticos, mas desenvolveram-se distintamente na Europa, Ásia, Austrália, América do Norte, América do Sul e África (7). Concluindo que, enquanto os países de renda elevada buscam uma maior convergência regulatória para esses produtos, é crucial assegurar que os reguladores nos países de baixa e média renda estejam capacitados nos princípios científicos e nas questões regulatórias relacionadas aos PTAs (7) .

Visando o acesso e a convergência na regulamentação dos PTAs, a OMS publicou o documento *Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products* (6). Nesse documento, incentiva-se a colaboração entre reguladores a nível regional e global, de forma a partilhar conhecimento entre as autoridades mais experientes com as que têm pouca ou nenhuma experiência na autorização de comercialização desses produtos. Assim, pretende-se garantir o acesso global de PTA com qualidade, segurança e eficácia. Ademais, o avanço da convergência global na regulamentação dessa terapia proporcionará mais oportunidades para a investigação clínica nas indicações para tratamento de doenças raras (6).

A *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é uma associação internacional sem fins lucrativos que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do registo de medicamentos. A Comissão

Europeia (CE) da UE, a FDA dos EU e a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão são os Membros Reguladores Fundadores do ICH. Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil faz parte dos Membros Reguladores. A missão do ICH é alcançar uma maior harmonização em todo o mundo para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos, registrados e mantidos da forma mais eficiente em termos de recursos, ao mesmo tempo que cumprem padrões elevados. Portanto, a perspectiva regulatória dessas jurisdições é especialmente influente no desenvolvimento terapêutico mundial.

Considerando a importância desses produtos, questões relacionadas à adoção de modelos regulatórios e convergência regulatória vem sendo discutidas, principalmente, ao que se refere às diferentes terminologias regulatórias adotadas e aos procedimentos de autorização de comercialização como a aprovação acelerada ou condicional. Estudos mostram que a legislação europeia e a norte-americana apresentam semelhanças e diferenças na classificação dos PTAs. Entretanto, ainda não se sabe se essas diferenças podem resultar em recomendações finais divergentes por parte das autoridades regulatórias (8). Conhecer as diferenças de terminologia é importante na submissão de documentos às Agências, uma vez que os requisitos legais dependem da classificação utilizada em cada região.

Outro ponto importante, é que nos últimos anos, as agências regulatórias têm regulamentado e implementado caminhos para acelerar o desenvolvimento clínico e permitir que novos medicamentos cheguem ao mercado e aos pacientes o mais cedo possível. Alguns desses caminhos e programas buscam diminuir os requisitos de evidência durante a fase pré-comercialização. Normalmente, essa etapa exige a demonstração de segurança, eficácia e a apresentação de dados de risco-benefício antes da aprovação no processo de revisão padrão. No entanto, essas abordagens propõem transferir alguns requisitos comprobatórios para o período pós-comercialização. Isso implica que a confirmação da segurança e eficácia, bem como a submissão de dados de estudos clínicos pós-comercialização, ocorreriam após a comercialização do produto, sendo apresentadas às autoridades competentes (9).

Um estudo publicado em 2018, comparou a legislação japonesa para aprovação acelerada de produtos terapia celular e gênica com os utilizados nos EUA e UE. Uma diferença encontrada foi que o processo de aprovação acelerada no Japão não especifica a gravidade da doença-alvo ou da população de pacientes, e não

realiza comparações com condições de tratamento existentes ou requisitos para aprovação condicional e limitada no tempo, como os encontrados nos caminhos e programas de aprovação acelerada nos EUA e na UE. Ao contrário dos EUA e da UE, o sistema japonês inclui uma aprovação condicional e limitada no tempo, com um período máximo de sete anos (9).

O desenvolvimento desses novos medicamentos é um processo longo e caro. Portanto, as agências reguladoras, os pesquisadores e as indústrias farmacêuticas têm responsabilidade primordial pelas questões de segurança que envolvem todas as etapas do desenvolvimento e do pós-mercado desses produtos.

De forma a atender essas questões, as autoridades regulatórias têm adotado comitês técnicos formados por especialistas na área e o aconselhamento científico precoce com vistas a desenvolver abordagens científicas comuns sobre a regulação desses medicamentos, que facilitam o seu desenvolvimento pré-clínico e clínico, e a forma como a coleta de dados desses medicamentos pode ser otimizada após a autorização (10).

Outra questão que envolve o acesso aos PTAs é o alto custo, que leva a um desafio financeiro relevante para os pacientes, as empresas de planos ou de seguro saúde e aos sistemas públicos de saúde, como no caso do Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS). Se nos países de alta renda, como o caso do Japão, o alto valor dessas terapias é um desafio, as perspectivas de acesso para os pacientes em países de renda baixa e média são ainda mais preocupantes (11).

A UE obteve a autorização para o seu primeiro PTA em 2009. Nos EU, o primeiro produto de terapia celular foi autorizado em 2010, enquanto o Japão registrou o seu primeiro produto de terapia de engenharia tecidual em 2007. No Brasil, o processo de autorização de PTA é recente e o primeiro foi registrado no País apenas em junho de 2020 (10).

A comparação do modelo regulatório adotado pelo Brasil com esses países e região, que têm produtos comercializados a mais de 10 anos, poderá auxiliar no diagnóstico do processo de convergência regulatória a partir da avaliação das semelhanças e diferenças entre essas jurisdições membros do ICH. Para isso as seguintes perguntas deverão ser respondidas nessa pesquisa: i) Quais são os modelos regulatórios adotados pelos membros do ICH: EU, Japão, UE e Brasil para autorização de comercialização, monitoramento e ensaios clínicos para os PTAs?, ii) Quais são diretrizes e os requisitos previstos na regulamentação da EMA, FDA, PMDA

e Anvisa para o monitoramento de segurança e eficácia pós comercialização de PTA?,
iii) Qual é o perfil dos ensaios clínicos cadastrados nesses países e regiões?

Tendo em vista a especificidade dos produtos de terapia avançada, o presente trabalho também avaliou o impacto da autorização de comercialização no preço e no acesso dos PTAs no Brasil.

O regulamento para BPF adotado pela Anvisa não foi avaliado nesse estudo, pois a Instrução Normativa (IN) 270/2023, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas, foi publicada no dia 18 de dezembro de 2023 (12) .

Em termos de marco regulatório adotado no Brasil, os resultados poderão mostrar as lacunas existentes e com isso auxiliar na avaliação da priorização desse tema na agenda regulatória da Anvisa. A agenda regulatória tem como objetivo aprimorar o marco regulatório em vigilância sanitária, promovendo a transparência e a previsibilidade, tanto para os setores envolvidos quanto para os cidadãos. Portanto, normas que contemplam objetivos estratégicos relacionados ao tema PTA, como por exemplo o monitoramento pós comercialização, poderão ser contempladas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os marcos regulatórios de ensaios clínicos, de autorização de comercialização e de monitoramento adotados pelos membros do ICH: Brasil, EUA, Japão e UE para os PTAs.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar os modelos regulatórios adotados pelos membros do ICH: Brasil, EUA, Japão e UE para autorização de comercialização de PTA.
- b) Avaliar os requisitos previstos nos marcos regulatórios do Brasil, EUA, Japão e UE para o monitoramento da segurança e eficácia pós comercialização de PTAs.
- c) Descrever os regulamentos e o perfil dos ensaios clínicos em desenvolvimento com PTAs nos países e região da pesquisa.
- d) Analisar o efeito do registro no acesso e no preço de PTAs no Brasil.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório, documental, utilizando a técnica de análise de conteúdo (Figura 1).

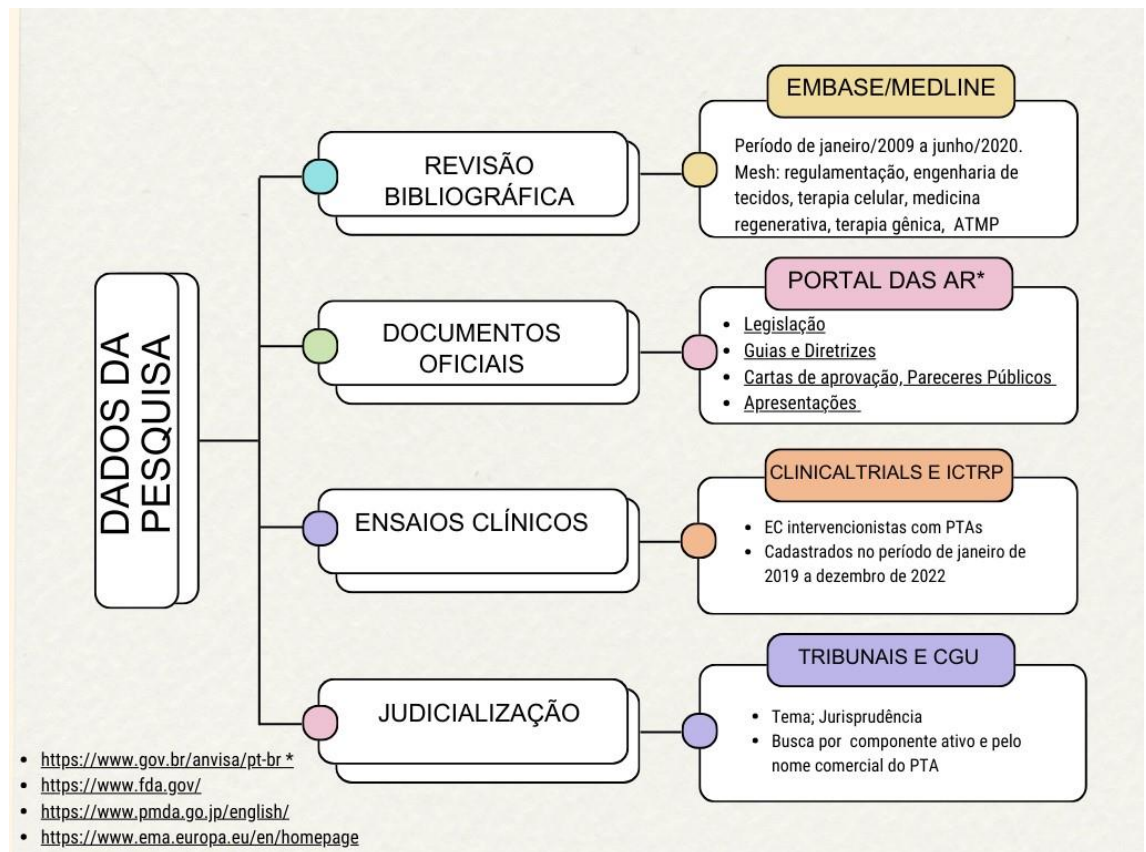


Figura 1 Etapas da pesquisa. Fonte: Elaborado por Kelly L. G. Gomes, Tese, 2024.

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os bancos de dados utilizados para pesquisa na literatura científica foram: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed)) e Embase/Elsevier. Utilizou-se os seguintes descritores Mesh (Medical Subject Headings): Gene Therapy, Cell Therapy, Tissue Engineering, Regenerative Medicine, Government Regulation, Pharmacovigilance, Drug Monitoring. O termo (vocabulário) não controlado Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) também foi buscado.

3.2 DOCUMENTOS OFICIAIS

Foi realizada uma busca por documentos oficiais sobre medicamentos para uso humano, com foco específico nos PTA, como legislação, diretrizes, apresentações e relatórios, nos sítios eletrônicos da Anvisa, da Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA), da FDA e do PMDA.

Para avaliar os modelos regulatórios para autorização de comercialização de PTA as seguintes variáveis foram comparadas: terminologia regulatória, autoridade regulatória, regulamentos, programas de aprovação prioritária e condicional, recomendação científica, comitê técnico (CAT) e produtos de terapias avançadas registrados.

As exigências, obrigações e requerimentos relacionadas ao monitoramento de eficácia e segurança pós comercialização foram coletados dos pareceres públicos, cartas de aprovação e outros documentos oficiais dos PTA, que receberam autorização de comercialização, inclusive aqueles que não estavam sendo comercializados no momento da coleta de dados. Como não há uma padronização da terminologia regulatória para esses medicamentos, utilizou-se a busca pela terminologia adotada por cada uma das autoridades regulatória: i) EMA: ATMP; ii) FDA: Cellular, Tissue and Gene Therapies; iii) PMDA: Regenerative Medical Products; iv) Anvisa: PTA.

Esses documentos de autorização de comercialização foram adicionados a um software de análise de dados qualitativos (ATLAS.ti 9), criando uma base de dados para o estudo. Para cada condição de autorização, exigências, obrigações e requerimentos relacionadas ao monitoramento de eficácia e segurança pós comercialização foi criado um código. A codificação da base de dados e o tratamento estatístico de base de dados foram realizadas nesse software, sem precisar do trabalho manual do pesquisador, otimizando o tempo de pesquisa.

3.3 ENSAIOS CLÍNICOS

Os dados dos ensaios clínicos realizados com PTA foram coletados no ClinicalTrials.gov e na International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da OMS. O ClinicalTrials.gov é considerado o maior banco de dados de registro de EC e a ICTRP contempla a pesquisa de dados de 20 registros primários em todo o mundo, incluindo o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec) do Brasil. As seguintes palavras-chaves foram usadas para as buscas na descrição no título dos ensaios cadastrados nos dois bancos de dados: allogeneic cell, autologous cultured chondrocytes, cDNA, cell Therapy, engineered cell, DNA therapy, gene therapy, gene transfer, genetic therapy, mesenchymal cell, nucleic acid therapy, recombinant DNA, somatic cell, tissue engineered, tissue engineering, regenerative medicine.

Um banco de dados foi gerado no Microsoft Excel (Versão 2209), a partir das seguintes informações desses ensaios: País/região (Brasil, EU, Japão e UE); Tipos de PTAs: produtos de terapia gênica, de terapia celular e de engenharia tecidual; Fase de desenvolvimento dos EC: fase 1, 1/2, 2, 2/3 e 3; Tipo do patrocinador: comercial (indústrias farmacêuticas, empresas de biotecnologia) e não comercial (hospitais, universidades, escolas de medicina, instituições/fundações/Instituições Nacionais de Saúde dos EU, Agências Federais); Área da doença: Angiologia/vascular, cardiologia, dermatologia, endocrinologia, erros inatos do metabolismo (EIM), gastroenterologia, ginecologia, hematologia, imunologia, infectologia, oftalmologia, pneumologia, entre outras.

3.4 JUDICIALIZAÇÃO

Para avaliar o preço dessas terapias no Brasil, foi realizada busca específica por casos de judicialização da saúde, em que pacientes buscaram o Poder Judiciário para custeio de produtos de terapias avançadas. Os dados referentes aos casos de judicialização de produtos de terapias avançadas foram coletados a partir de três bases: i) plataformas particulares de Direito, que reúnem informações da justiça brasileira; ii) Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação da Controladoria-Geral da União (CGU); iii) portais dos Tribunais brasileiros.

Na primeira etapa, foi realizada consulta direcionada ao MS solicitando os dados das aquisições realizadas para o atendimento de demandas judiciais.

Posteriormente, foi realizada busca nas plataformas particulares de processos no tema jurisprudência, utilizando a nomenclatura do componente ativo e o nome comercial dos produtos de terapias avançadas que receberam autorização de comercialização. A partir dos processos encontrados, foram selecionados aqueles que tinham data de decisão anterior ao registro na Anvisa e a consulta do teor foi feita no respectivo tribunal. Os preços citados nesses processos foram comparados com o preço aprovado no país.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB. O Parecer de aprovação está em anexo. O número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 41538620.2.0000.0030.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados em forma de artigos científicos.

4.1 ARTIGO 1

COMPARISON OF NEW BRAZILIAN LEGISLATION FOR THE APPROVAL OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS WITH EXISTING SYSTEMS IN THE USA, EUROPEAN UNION AND JAPAN.

Artigo publicado no periódico **Cytotherapy: Journal of the International Society of Cell and Gene Therapy (ISCT)**, ISSN: 1465-3249, classificado pelo Programa da CAPES - Qualis A2.

Versão aceita para publicação em inglês.

Citação: Gomes, K. L. G., da Silva, R. E., da Silva Junior, J. B., & Novaes, M. R. C. G. (2022). Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan. *Cytotherapy*, 24(5), 557–566. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2021.10.008>

Kelly Lucy Guimarães Gomes ^{1,2}, Ricardo Eccard da Silva¹, João Batista da Silva Junior ^{1,2} & Maria Rita Carvalho Garbi Novaes²

¹ Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília, Brazil, ²Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

ABSTRACT

Background aims: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are a class of biological products for human use that are based on genes, cells and tissues. The first ATMP received marketing authorization in Europe in 2009, whereas Brazil granted the first authorization in 2020. The objective of this study was to compare the regulatory models adopted by Brazil, the USA, Japan and the European Union, which comprise the member countries of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, with regard to the marketing authorization of ATMPs. **Methods:** The authors performed a review of the scientific literature and official documents of the regulatory agencies in the aforementioned countries. **Results:** The legislation and regulatory guidelines adopted by the regulatory agencies exhibit similarities and differences. It was not possible to assess whether these differences can be translated into divergent final recommendations by regulatory authorities upon a request for marketing authorization. **Conclusions:** In the future, it will be appropriate to start a progressive process of harmonization between these agencies in terms of terminology, legal recommendations and characterization requirements. This is particularly important for emerging countries such as Brazil. In this sense, some measures can be taken to achieve alignment between regulators.

Key words: advanced cell therapy; gene therapy; regulatory framework; tissue engineering.

INTRODUCTION

The development and improvement of biotechnological techniques have led to the development of innovative therapies known as ATMP are a class of biological products for human use that are based on gene, cells, and tissues (Figure 1) [1].

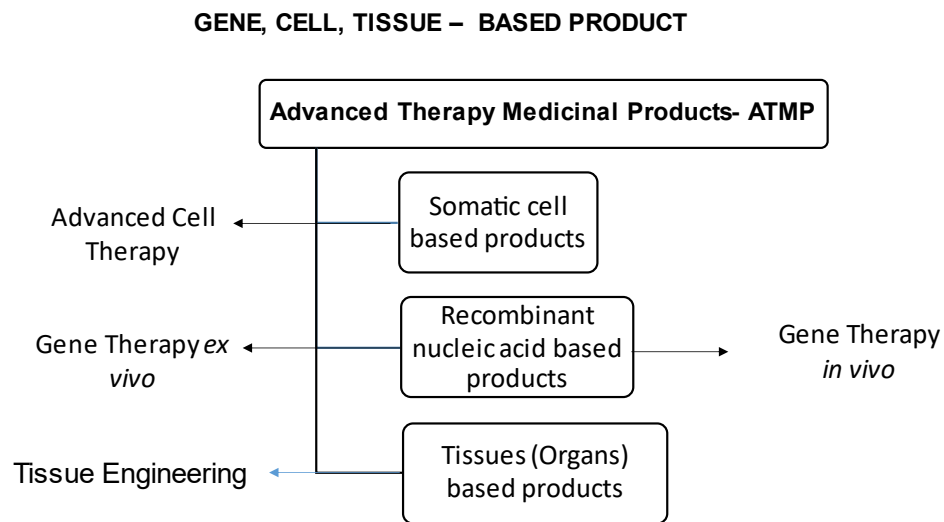


Figure 1: Types of Advanced Therapy Medicinal Products. Brazil, 2021

ATMPs, which is used as a regulatory concept in the UE, has started to be used in Brazil for therapies based on cells and genes that are developed for commercial use. Regulatory frameworks for cell- and gene-based therapies also exist in other global jurisdictions, such as ICH members in the US and Japan, and these frameworks have evolved into more elaborate regulations for these therapies in recent years [2].

In most cases, ATMP requires extensive and complicated clinical and nonclinical developments. This complexity has been observed since the idea of transferring genetic material to cure a genetic disease was proposed decades ago [3] along with the culturing of stem cells to produce tissues and organs. Unlike most medications, the administration, distribution, duration of action, and useful life of these products are often different and uncertain. Additionally, the anatomical sites of administration proposed for many ATMPs may pose an additional risk to the necessary safety of advanced procedures. Finally, the risks involved in these experimental

products are generally unacceptable to allow study in healthy volunteers. Therefore, unlike many phase 1 clinical studies with drugs that involve healthy participants, research on ATMP is assessed in combined phase 1 and 2 clinical trials the simultaneously determine safety and efficacy endpoints for the target disease, which is often severe or life-threatening [4,5].

The global interest in ATMP is due to the prospect of discovering new treatment options for rare and serious diseases without therapeutic alternatives [6,7]. For example, on May 24, 2019, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the gene therapy product Zolgensma® to treat infants and children with spinal muscular atrophy (SMA). Later, in May 2020, Zolgensma® received marketing authorization from the European Medicines Agency (EMA) in the EU; the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan; and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In Brazil, the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) granted marketing authorization to Zolgensma® in August 2020 under established conditions for long-term monitoring [8, 9, 10, 11].

Given the complexity in the development of new products, it has been increasingly recognized that regulators play a fundamental role in supporting innovation and facilitating the development of these products [12]. In this sense, the harmonization of standards and technical requirements for the marketing authorization of ATMPs between different countries can facilitate access to these products.

US, EU and Japan are founding members, and Brazil is currently a member of ICH, an international organization that produces scientific and regulatory documents on the development of medicines for wide international adoption. Therefore, the regulatory perspective of these jurisdictions is especially influential in worldwide therapeutic development.

Although the first ATMP was registered in Europe in 2009, Brazil only publish its first legislation to register these products in 2020. Therefore, there are no published studies examining Brazil's legislative framework or comparing this framework to the regulations in the EU, US and Japan. This article aims to evaluate the regulatory model adopted by the regulatory authorities of these countries, which comprise the member countries of ICH for the marketing authorization of ATMP. In this article, the following questions will be addressed:

1. What are the regulatory models adopted by the member countries of ICH, including Brazil, Japan, US and EU, for ATMP marketing authorization?

2. What are the main similarities and differences that exist between these ICH members in granting marketing authorization for these products?

3. What are the systems for accelerated approval of therapy products in these countries?

METHODS

This is descriptive research performed through documentary and bibliographic research procedures. A search with a specific focus on ATMP was conducted for official documents on medicines for human use, such as legislation, guidelines, presentations, and reports, on the websites of Anvisa, EMA, FDA and PMDA from March 2020 to June 2020.

A search of the scientific literature was also performed using the MEDLINE database (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed). Studies were selected from January 2009 to June 2020. The following mesh (medical subject headings) descriptors were used: regulation, tissue engineering, cell therapy, regenerative medicine, and gene therapy. Only articles that addressed aspects related to ATMP regulation were included. Exclusion criteria were articles exclusively involving clinical trials and articles referring to cell, tissues, and organ transplants.

To evaluate the regulatory models, the following variables were compared: regulatory terminology, regulatory authority, standards, priority and conditional approval programs, scientific recommendation, technical committee (CAT) and ATMP with marketing authorization.

BRAZILIAN REGULATORY FRAMEWORK

Anvisa regulates medicines, medical devices, food, tobacco, cosmetics, products derived from blood, tissues and organs, including cell therapies for the purposes of clinical research or therapeutic use in humans in the country.

In Brazil, any type of commercialization of organs, tissues and parts of the human body, including products derived from these, is prohibited, as deliberated per the Brazilian Federal Constitution of 1988 [13]. Until 2016, all cellular therapies in the country were categorized by regulatory bodies into the same category as blood for transfusion purposes and cells and tissues for conventional transplantation. These therapies were not considered products and were not subject to marketing authorization. The sanitary regulations for these conventional products were therefore based on the requirements of good practices as well as control mechanisms and periodic inspection [14].

In 2016, with the objective of guaranteeing the Brazilian population access to ATMP, Anvisa concluded the “possibility of marketing authorization ATMP based on the principle of human dignity and fundamental rights to life and health, conditioned to the construction of a rigorous infraconstitutional normative framework to ensure that the human substances to be used in the manufacture of ATMP are collected free of charge, by free donation, spontaneous and informed, in order to avoid the risk of any abuse”. This understanding was the starting point for the construction of the entire regulatory framework for these products [15].

The fundamental aspect for the publication of the ATMP marketing authorization standard in Brazil was the legal feasibility of defining these products as a category of special drugs subject to marketing authorization in convergence with the EU, the USAs and Japan. According to legal definition, medicine is the pharmaceutical product that is technically obtained or elaborated with prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes [16].

As determined by Brazilian laws, no ATMP, including imported ones, may be manufactured, marketed or administered to the patient before being approval with Anvisa. The approval of ATMP in Brazil follows the same structure and approach used for any other drug. The company must demonstrate: (i) quality aspects (characterization, production process and control, risk management and comply with good manufacturing practices); (ii) the safety profile (essential

pharmacological/toxicological characteristics) and proof of concept of the product, in *in vitro* and *in vivo* models; and (iii) the human safety profile and efficacy results for the established indication, dosage and target population [17, 18, 19].

ANVISA'S ROLE FOR ATMP CLINICAL TRIALS

Three public institutions can act with complementary functions in the supervision of clinical trials in ATMP. The approval of the ethical and social aspects of studies involving human beings is the responsibility of the Ministry of Health in the National Research Ethics Commission (CONEP). At the same time, Anvisa assesses the quality and safety aspects of the investigational product, through a careful review of the manufacturing process and its controls, characterization tests (identity, purity, potency) and sterility of the finished product and intermediaries of the process, as well as the scientific validity of the proposed protocol, that is, the ability of the designs to prove the efficacy and safety of the product, to allow an assessment of risks and benefits. It should be noted that in the clinical development phase of gene therapy products, it is also important to assess the biosafety of the component identified as a genetically modified organism, which is carried out by the National Technical Biosafety Commission – CTNBio [20].

With regard to conducting clinical trials with investigational ATMPs, the sponsors must agree to a clinical trial dossier with Anvisa. There are two types of investigational dossiers: (i) Advanced Therapy Product Clinical Development Dossier, which is applied to class II ATMPs, which include advanced cellular therapy products undergoing substantial manipulation, tissue engineering products (TEPs) and GTMPs; and (ii) Simplified Advanced Therapy Product Clinical Development Dossier, which is applied to class I ATMPs, which include ATMPs submitted for minimal manipulation that perform a function in the recipient that is distinct from that performed in the donor (Figure 2) (Table I).

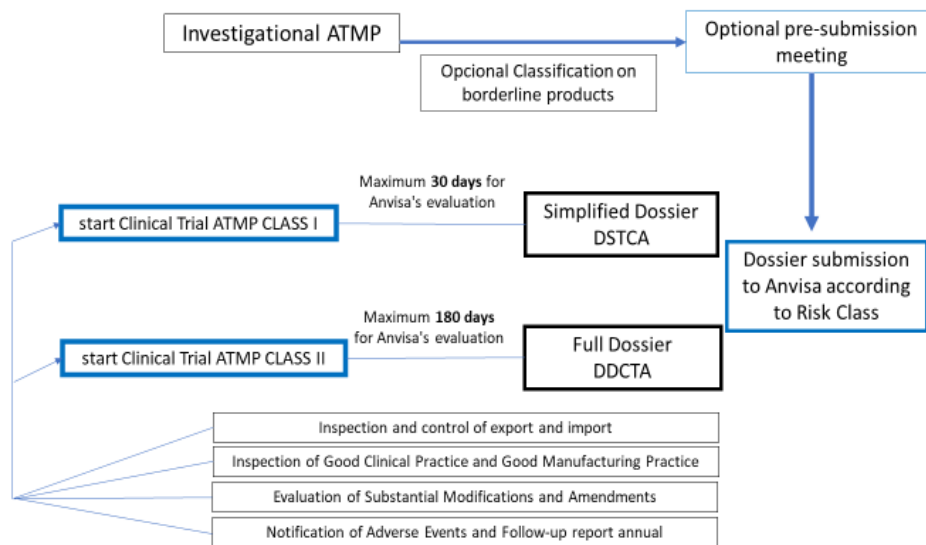


Figure 2: Clinical Trial Submission and Evaluation Flow at Anvisa. Brazil, 2021.

Table 1: General requirements for submission of the DSCTA and the DDCTA. Brazil, 2021.

	DSCTA (Class I)	DDCTA (Class II)
Review time period	30 days	180 days
Clinical investigation plan (information about the product and clinical product development process)	yes	yes
Clinical protocol to be carried out in Brazil, in accordance with Good Clinical Practice (GCP)	yes	yes
Quality documents:	Summary information, highlighting the critical parameters of processes and critical quality attributes	Proof of the quality of investigational ATMP manufacturing process and level of compliance with GMP
Investigator's brochure (contains the essential information about the pre-clinical and clinical data of the investigational product)	yes	yes

The main differences between class I and II products, from the point of view of regulatory requirements, are the documents of manufacture, quality and production control. For class I ATMPs, the principles of Good Manufacturing Practice for products based on blood, tissues and cells are applied through control of conventional processing (minimal manipulation) [20]. An investigational ATMP can be used outside

a clinical trial in Brazil, before its marketing authorization, through specific programs of expanded access (patient group), compassionate use (specific patient) and post-study use, always after approval and supervision by Anvisa [19].

An investigational ATMP can be used outside a clinical trial in Brazil, before its marketing authorization, through specific programs of expanded access (patient group), compassionate use (specific patient) and post-study use, always after approval and supervision by Anvisa [19].

ANVISA'S ROLE FOR ATMP MARKETING AUTHORIZATION

A ATMP can only be authorized in Brazil if the benefit-risk profile is positive, with the benefits related to the main favorable effects of the primary and secondary clinical outcomes, and the risks related to the incidence, severity, duration, reversibility, and dose-response relationship of adverse effects to the product. Limitations of a clinical trial related to sample size and representativeness of the target patient population must be adequately discussed and will be considered in decision making. The conclusions of the benefit-risk balance must be thoroughly described in the reports submitted for the ATMP approval evaluation in Brazil, as described in the table II.

Regardless of the types of approval of market authorization for ATMP, Class I and II, applied in Brazil, to mention: i) standardized approval (maximum analysis time by Anvisa in 365 days); ii) accelerated approval for drug and ATMP categorized as priority (maximum analysis time by Anvisa in 120 days); iii) approval under special post-marketing monitoring conditions (Anvisa analysis time in 120 days); any significant change in the data sent to Anvisa must be notified and previously approved by the Agency before its implementation [19]. In this context, it is important to highlight that the pharmacovigilance elements must be applied to ATMPs registered with Anvisa, as well as other applicable post-marketing monitoring mechanisms, for example, biovigilance for ATMP.

Table II: Requirements for review process class I and class II

Documentation	Class I	Class II
The report on non-clinical studies: Proof of intended therapeutic effect (proof of concept), safe and effective dose, safety in the route of administration, frequency of administration, interaction with tissues (potential side effects), parameters of viability, shelf life, distribution, persistence, metabolism, excretion, toxicity (product, impurity, excipients), immunogenicity, tumorigenic potential, criteria used to select relevant species and models in vitro and in vivo, others.	✓	✓
The report of clinical studies: Clinical safety studies, biodistribution and grafting, shelf-life, ectopic engraftment, oncogenetic transformation, cell lineage stability, additional excretion, and genomic sequence alteration studies; clinical efficacy for proposed indication, administration and intended dosage schedule, adverse events detected, supporting statistical data, others.		✓

Documentation	Class I	Class II
The quality dossier	Technical report with a summary of the general characteristics of the product and production information (minimum handling), to highlight the critical product quality parameters (equipment, starting material, raw materials, laboratory controls, others)	Description of the starting materials, raw materials and excipients used, materials necessary for the production of vectors, for the genetic manipulation of cells; analysis of genetic sequence, attenuation of virulence and description of tropisms, information on selection and collection of human material, information on the active component and final product, analytical methodologies employed, impurities, description and flows of production steps, validation reports of critical steps , analytical methods validation reports, traceability mechanisms, transport validation, stability studies, storage precautions.
Other documents: Active component and final product manufacturing GMP certificates, Proposed guidelines for use by health professionals and patients, Primary and secondary packaging models, Risk Management Plan for product population use Strategy for long-term monitoring, among others		

RESULTS

REGULATORY AUTHORITY AND REGULATORY TERMINOLOGY

Brazil

Under Anvisa's current structure, the Department of Blood, Tissues, Cells and Organs (GSTCO) is the technical area responsible for the regulation of ATMPs. This area is also responsible for another category of products consisting of blood, other tissues, cells and human organs intended for implantation, transplantation, infusion or transfer to a human recipient, which cannot be marketed for ethical and legal reasons [18].

In Brazil, the following medicinal products are defined as ATMP: i) tissue-engineering product; ii) advanced cell therapy product; iii) gene therapy medicinal product (Table I) [19]. ATMPs in Brazil are regulated as medicines, but it is also possible, when necessary, to use specific requirements applied by medical devices.

European Union

The centralized authorization procedure is mandatory for drugs for acquired immunodeficiency syndrome, diabetes, cancer, immune disorders and neurodegenerative diseases as well as biosimilar products, ATMP, and genetically modified products [21].

Within the EMA structure, CAT has the main responsibility to prepare an opinion for each ATMP application submitted before the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) issues a final opinion on the marketing authorization of the medicine in question.

In the EU, medicine is defined as (i) any substance or combination of substances presented as having properties contributing to the treatment or prevention of diseases in humans or (ii) any substance or combination of substances that can be used or administered to humans with a goal of restoring, correcting, or modifying physiological functions; performing a pharmacological, immunological or metabolic action; or making a medical diagnosis. ATMPs fit the concept of biological drugs given that these products have properties to treat or prevent diseases; restore, correct or

modify physiological functions; and mainly exert a physiological, immunological or metabolic effect [22].

In 2007, the EMA published regulation providing the general framework on ATMPs that are intended to be marketed in all EU Member States. [23].

For EMA, ATMPs are considered biological products and can be subclassified into four groups: somatic cell therapy medicinal products (SCTMPs), tissue engineering products (TEPs), gene therapy medicinal products (GTMPs) and combined ATMPs (ATMPcs). Combined ATMPs consist of one of the first three products combined with one or more medical devices as an integral part of the product. As such, ATMPs are regulated not only by drug, but also by medical devices (Table III) [23].

United States

In the US, FDA reviews applications for marketing authorization for medical devices, drugs and regenerative medical products. The FDA's Center for Biological Research and Evaluation (CBER) regulates biological products, such as vaccines, whole blood and blood products, cell therapies, gene therapies, tissue products and medical devices related to cell and gene therapy [24].

Cell and gene therapy products (CGTs) are regulated by the FDA as biological drugs and are subject to marketing authorization (Table III). In 1991, FDA published a document designed to provide manufacturers with up-to-date information on regulatory issues for production, quality control tests and administration of recombinant vectors for gene therapy, and preclinical testing of cell therapies and vectors [25].

Since 2016, cell and gene therapy products can also receive an advanced therapy designation in regenerative medicine (RMAT). According to this law, a product is eligible for RMAT designation if (i) it is a cell therapy, tissue engineering product, product of human cells and tissues for therapeutic purposes or any combined product, excluding cells or tissues humans intended for implantation, transplantation, infusion or transfer to a human recipient; (ii) the product is also intended to treat, modify, reverse or cure a serious or life-threatening disease or condition; and (iii) preliminary clinical evidence indicates that the product has the potential to meet unmet medical needs for such a disease or condition [3]. RMAT designation is a mechanism of the

American regulatory model for the possibility of applying specific requirements in the context of accelerating the development and approval of these products in the USA.

Japan

The Office of Cellular and Tissue-based Products of the PMDA reviews marketing requests for drugs, medical devices and regenerative drugs and prepares review reports in Japan. The MHLW of Japan grants marketing authorization [26].

In Japan, regenerative medicine products ("hereinafter referred to as "pharmaceuticals") specifies the following three product categories: "(i) Processed human cell products, such as iPS cell-derived products, embryonic stem (ES) cell-derived products or somatic cell products; (ii) Processed animal cell products; and (iii) Gene therapy products (Table III) [27, 28].

Table III. Regulatory Terminology and definitions of products based on gene, tissues, or cells regulated under regulatory authorities of Brazil, the European Union, the United States, and Japan

Regulatory authority	Regulatory framework	Regulatory Terminology: Definition
Anvisa (Brazil)	[19]	“Tissue-engineering product: biological product comprised of human cells organized into tissues or organs that has properties that allow the regeneration, reconstitution or replacement of a human tissue or organ in the presence or not of structural support consisting of biological or biocompatible material”. “Advanced cell therapy product: biological product comprised of human cells or their non-chemically defined derivatives, which has the purpose of obtaining therapeutic, preventive or diagnostic properties, through its main mode of metabolic, pharmacological and/or immunological action for autologous or allogeneic use in humans”. “Gene therapy medicinal product: a biological product for which the active component contains or consists of recombinant nucleic acid with the aim of regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence and/or modifying the expression of a gene with the goal of a therapeutic, preventive or diagnostic result
EMA (EU)	[22]	“Gene therapy medicinal product: must meet the following three criteria, have a biological origin, contain recombinant nucleic acid and exhibit a therapeutic, prophylactic or diagnostic effect that must be directly related to the recombinant nucleic acid sequence it contains or to the gene expression product of that sequence”. “Somatic cell therapy medicinal product: biological medicinal product which has the following characteristics: (a) contains or consists of cells or tissues that have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been altered, or of cells or tissues that are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor; (b) is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to treating, preventing or diagnosing a disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues”.

Regulatory authority	Regulatory framework	Regulatory Terminology: Definition
EMA (EU)		“Tissue engineering products: Cells or tissues shall be considered ‘engineered’ if they fulfil at least one of the following conditions: — the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved. The manipulations listed in Annex I, in particular, shall not be considered as substantial manipulations, — the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor”.
FDA (USA)	[23]	“Somatic cell therapy products: autologous, allogeneic, or xenogeneic cells that have been propagated, expanded, selected, pharmacologically treated, or otherwise altered in biological characteristics ex vivo to be administered to humans and applicable to the prevention, treatment, cure, diagnosis, or mitigation of disease or injuries. Gene therapy products: products containing genetic material administered to modify or manipulate the expression of genetic material or to alter the biological properties of living cells”.
PMDA (Japan)	[27]	“Regenerative medical product: Processed (e.g., cultured) human cells that are used for the purpose of (1) reconstruction, repair or formation of human body structure or function or (2) treatment or prevention of disease, or • Those that are used by introducing into human cells for the purpose of gene therapy”.

2 PRIORITY AND CONDITIONAL APPROVAL PROGRAMS

The implementation of flexible regulatory procedures has been a strategy of regulatory agencies to ensure that an application for the sale of medicines indicated for rare diseases, unmet medical needs or as an innovative treatment option is submitted, analyzed and approved in less time compared to the standard procedure (2, 29). In this context, conditional approval and accelerated evaluation are regulatory procedures that can be used within a regulatory strategy, which can allow a drug marketing authorization to be submitted, reviewed and approved as soon as possible, helping to ensure compliance and timely supply of new drugs (Table IV).

Table IV: Summary of priority and conditional approval programs

Country/Region	Flexible regulatory procedures	Criteria and conditions
Brazil	Conditional (market authorization under conditions)	Confirmatory clinical trial data are not yet robust enough for definitive approval. Additional evidence and evidence of long-term clinical efficacy is required. Applied in severely debilitating situations or in rare debilitating illnesses or in life-threatening illnesses or in public health emergencies, where there is no alternative therapy. It is essential that the benefit-risk profile of the medication available so far is positive
	Priority (Accelerated Assessment)	The accelerated program applies to rare, neglected, emerging or reemerging disease; public health emergencies or in seriously debilitating conditions; no therapeutic alternative is available; new therapeutic indication; use for the pediatric population; and have conducted phase I or II clinical trials in a national territory.
EU	Accelerated Assessment	The product is of major interest for public health and therapeutic innovation.
	Conditional Marketing Authorisation	Debilitating or life-threatening diseases; includes orphan medicines. The benefit-risk balance of the medicine is positive; the medicine fulfils an unmet medical need.

	PRIME: priority medicines	Therapeutic advantage over existing treatments, or benefit patients without treatment options; potential to benefit patients with unmet medical needs based on early clinical data.
USA	Fast Track	Showing superior effectiveness, effect on serious outcomes or improved effect on serious outcomes; Avoiding serious side effects of an available therapy; Improving the diagnosis of a serious condition where early diagnosis results in an improved outcome; Decreasing a clinical significant toxicity of an available therapy that is common and causes discontinuation of treatment; Ability to address emerging or anticipated public health need.
	Priority Review	Significant improvements in the safety or effectiveness of the treatment, diagnosis, or prevention of serious conditions when compared to standard applications.
	Accelerated Approval	Serious conditions that fill an unmet medical need on whether the drug has an effect on a surrogate or an intermediate clinical endpoint.
	Breakthrough Therapy	Serious condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement over available therapy on a clinically significant endpoint(s).
Japan	Priority Review	For severe diseases, apparent improvement of medical care

Condiciona! Early Approval	Confirmatory clinical trials don't have sufficient feasibility, confirmation of a certain degree of efficacy and safety through clinical trials other than confirmatory clinical trials
Strategy of SAKIGAKE	Innovative medical products, for serious diseases, development & NDA in Japan: being world's first or simultaneous with other countries, prominent effectiveness expected on non-clinical and early phase clinical studies.

Brazil

In Brazil, criteria were implemented to accelerate the approval of ATMP using, among others, prioritization processes. In this category, Anvisa's evaluation, Class I or II ATMP, period was reduced from 365 days to 120 days. The central idea of the regulatory acceleration process is to ensure that patients in specific situations have opportunities to benefit from new treatments as soon as possible (Figure 3).

Another proposal for accelerating approval is based on substantiated analyses involving a balance of benefits and risks. Although The Brazilian regulation does not mention the concept of conditional approval, it appears that, in certain situations, this rule can grant the marketing authorization of ATMP (market authorization under conditions) "that requires additional data and evidence to prove clinical efficacy" in situations of extreme cases where it is not possible to provide complete data when ordering. When submitting a protocol aiming the marketing authorization of an-ATMP - class I or II, which requires additional data and evidences of clinical efficacy, the applicant shall submit the following information: reports of clinical studies already performed with the product, also as per the respective completion schedules and the ability to develop long-term patient monitoring strategies; description of the disease for which the product will be indicated; and evidence of the relevance of the product, considering the treatment, diagnosis or prevention of the disease [19].

In both situations - prioritization processes and market authorization under conditions - to request for accelerated analysis they must present in their dossier adequate justifications for being included in these categories. In addition, it is recommended that an initial pre-submission dialogue between the company and the Agency has already been initiated and a systematic and optimized organization of the dossier, with the need for an initial pre-submission dialogue. Importantly, marketing authorization under conditions or prioritization processes has the same quality requirements as a standard registration that are necessary to demonstrate that the manufacturing process is robust, reproducible, validated and controlled [19].

On the other hand, emergency approval, also called exceptional use, as products not subject to marketing authorization. For this exceptionality, the ATMP

must be produced in a non-routine manner, for a specific patient, in an imminent life-threatening condition, for the treatment of diseases with no therapeutic alternative available in the country, under medical responsibility. For this case, there was a case-by-case monitor. For gene therapy, it is only possible with prior authorization from the Agency, which has a maximum of 30 days to release the exceptional use. This type of approval is like the Hospital Exemption in Europe.

MARKETING AUTHORIZATION

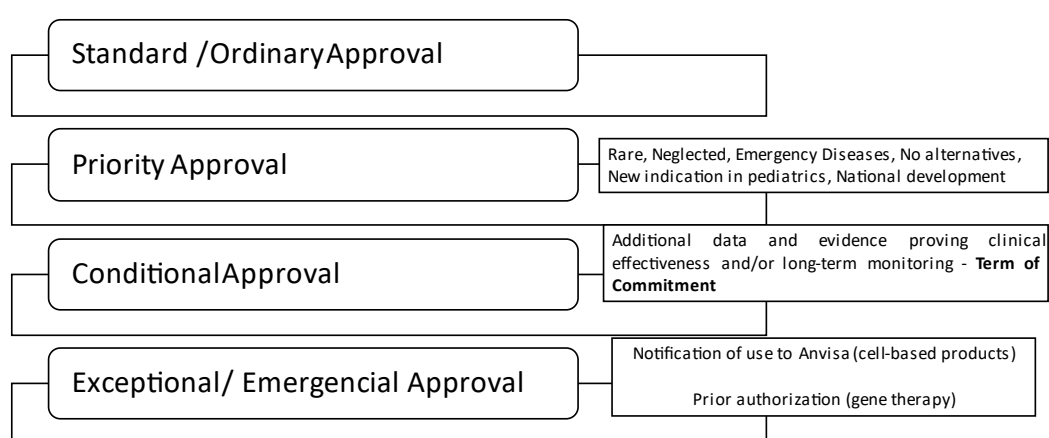


Figure 3: Scheme summary Anvisa's marketing authorization. Brazil. 2021

European Union

EMA introduced the priority drug regime (PRIME) in 2016 to accelerate clinical development and allow new drugs to reach the market and patients as soon as possible [2]. PRIME is valid for only one year with an annual renewal of approval continuing until EMA converts conditional approval into standard authorization. PRIME is based on tools that already exist in the EU regulatory framework, such as scientific advice and accelerated assessment, to define and optimize the development path for drugs that can offer a great therapeutic advantage over existing treatments or benefit patients without treatment options. These medicines are considered priority medicines by EMA. To be accepted into PRIME, a drug must demonstrate its potential to benefit patients with unmet medical needs based on early clinical data [30].

Conditional approval and accelerated evaluation are regulatory procedures that can be used within an EMA regulatory strategy to allow a marketing authorization application to be submitted, reviewed and approved as quickly as possible, helping to ensure timely delivery of new drugs, and these procedures are applicable to ATMPs designated as priority drugs [2, 31]. Conditional marketing authorizations can be granted if the CHMP concludes that all the following requirements have been met: the benefit-risk balance of the product is positive; it is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data; unmet medical needs will be met; and the public health benefit of immediate drug availability outweighs the risks arising from the need for more data [32].

United States

FDA has developed four distinct approaches to make drugs used to treat serious illnesses available as quickly as possible, especially when the drug is the first treatment available or if the drug has advantages over existing treatments. These approaches include Priority Review, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval and Fast Track [33].

In addition, legislation was designed to help accelerate the development of medical products and bring innovations and advances to patients who need them more quickly and efficiently. This law established a new accelerated program for the development of products that received the designation of RMAT. Based on the FDA's interpretation, certain human gene therapies and xenogenic cell products may also meet the definition of RMAT. The advantages of RMAT designation include all the benefits of innovative and rapid therapy designation programs, including early interactions with the FDA [34].

Japan

In Japan, the PMD Act introduced conditional approval for regenerative medicine products with a maximum regulatory approval time of seven years. Such conditional and time-limited approval is generally granted on the basis of promising results from phase I/II exploratory tests in terms of effectiveness and safety. Sponsors are required to conduct postmarketing clinical studies to confirm efficacy and safety and to resubmit requests for regular approval within a predetermined period (no more than seven years). In addition, according to the new law, program designation is determined during the review process by consulting an external review committee [35].

However, in 2017, the conditional approval system for medicines in Japan was implemented. Since then, the following criteria must be met: (i) there is no standard therapy or a superior clinical utility compared to existing products in terms of quality of life, effectiveness or safety; (ii) it is applicable to serious diseases; (iii) it is difficult or would take a long time to perform a confirmatory study; (iv-) exploratory clinical studies can show the efficacy and safety of the drug; and (v) clinical or surveillance studies must be conducted as a postmarketing requirement [26].

Previously, in 2014, MHLW announce “the SAKIGAKE Strategy”, which means “pioneer” in Japanese. The advantages of sponsors in the Sakigake designation are as follows: prioritized consultation (reduced waiting time), substantial preapplication consultation, accelerated review, assignment of a PMDA concierge and an extended review period [26].

3 TECHNICAL COMMITTEES AND SCIENTIFIC RECOMMENDATION

Technical committees and scientific feedback are important instruments for both sponsors and regulatory agencies due to inexperience in this specific group of medicines [3]. EMA, FDA and Anvisa use these resources to corroborate the development of the process in scientific, regulatory and legal terms.

Anvisa instituted CAT, which is composed of members chosen from professionals and academics with considerable knowledge in the area. Participants have a mandate and are not paid. The purpose of CAT is to assist Anvisa in the regulation, evaluation, marketing authorization and post-marketing procedures related to ATMP products with a specific focus on assessments of quality, efficacy and safety, including clinical trials. Regarding classification, recommendations on the framing of ATMP will be issued to support the decision of the technical area [36].

In addition to CAT, Anvisa structured a group of experts from the main Brazilian universities, (National Network of Experts in Advanced Therapies – RENETA), to collaborate in the discussions of technical review of ATMP, as well as to stimulate production of public knowledge on the subject [37]. Anvisa holds meetings to discuss technical and regulatory aspects related to ATMP before submitting marketing authorization documentation; these meetings are referred to as presubmission meeting scheduling [19, 38].

CAT's EMA's multidisciplinary committee, was established in 2007 and is responsible for assessing the quality, safety and efficacy of ATMPs and monitoring scientific developments in the area. CAT provides scientific recommendations on the classification of a given product, especially when the product is classified into one of two different categories [39]. It is always advisable to obtain CAT's opinion on a particular product given that the features of each product can be unique and the confirmation of a product as advanced therapy can add value to attract potential investors [3].

Scientific advice is a formal dialogue with the EMA, in which it is possible to obtain feedback on the best methods and study designs to generate robust information on the performance of a drug and its safety. [40].

The Tissue Reference Group is the FDA working group that provides recommendations to interested parties on the application of the criteria for products that contain or consist of human cells or tissues (41). FDA also has a Consultative Committee for Cellular, Tissue and Gene Therapies that analyzes and evaluates the available data related to the safety, efficacy and appropriate use of human cells, human tissues, gene transfer therapies and xenotransplant products intended for transplantation, implantation, infusion and transfer in the prevention and treatment of a wide spectrum of human diseases and in the

reconstruction, repair or replacement of tissues for various conditions. This Committee is composed of a nucleus of 13 voting members, including the President. Members and the president are selected by the commissioner or designee from among authorities with knowledge in the relevant fields of study. [42].

In the USA, the Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER products (INTERACT) meeting is an informal, nonbinding consultation with the CBER that allows sponsors a preliminary consultation for innovative products at an early stage of development [43].

To ensure a correct classification, both the EMA and the FDA provide scientific advice to applicants to clarify or corroborate classification before advancing development. In 2018, the FDA launched several guidelines that include specific recommendations for the development of ATMPs for certain types of diseases, such as hemophilia or retinal disorders (2). EMA CAT makes scientific recommendations regarding the classification of a medicine as ATMP. EMA publishes the results of these rating assessments on its portal in the form of summary reports [44].

ATMPs WITH MARKETING AUTHORIZATION

Currently, the number and type of approved ATMPs differ between these regulatory agencies. In the EU, 15 ATMPs have been authorized since 2009 (Figure 3). On the PMDA website, it is stated that in the period from 2007 to 2020, a total of nine products were authorized with the designation “products for regenerative medicine”, six of which were classified as cell therapy, two as gene therapy products and one approved as human autologous tissue and therefore a tissue engineering product.

In the list of cell and genetic therapies authorized by the FDA, there are eighteen products in the period from 2010 to 2020, eight of which are products based on hematopoietic progenitor cells from umbilical cord blood for transplantation, which are eligible for marketing authorization in the U.S. These products are available in most countries as conventional products intended for cell transplants and not as marketed products. It is noteworthy that the USA did not adopt the classification of tissue engineering; however, two of its products

classified as cell therapy can also be classified as tissue engineering products given their characteristics and functions.

EU and US have seven products registered in common. Nevertheless, one of these products (MACI) was classified as a tissue engineering product and combined ATMP in the EU and as cell therapy in the USA. Both genetic therapy products registered in Brazil: Luxturna and Zolgensma are registered in the EU and USA. Only Zolgensma was registered in all studies countries.

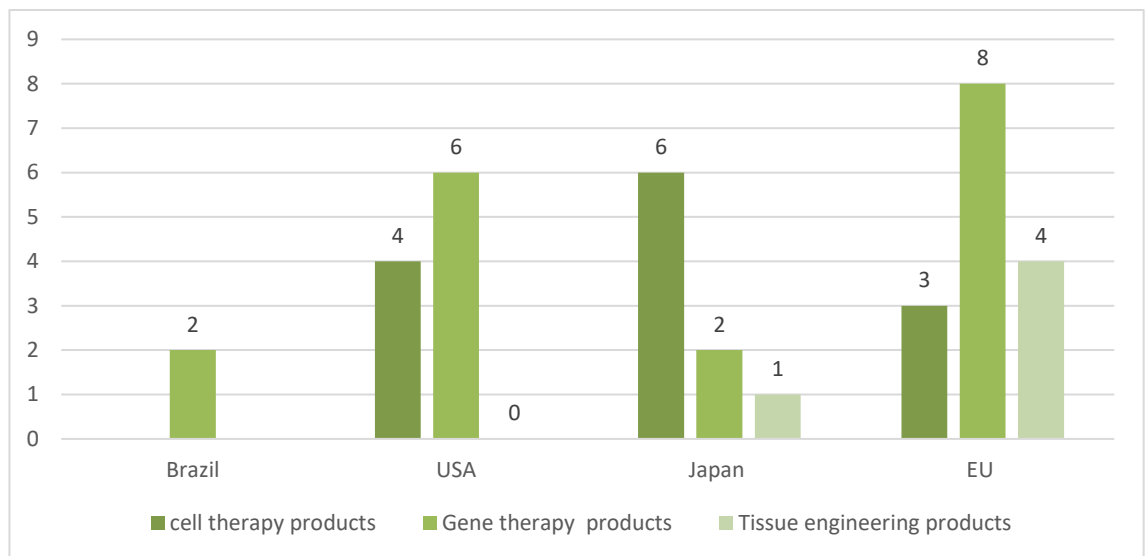


Figure 4. Cell, tissue and gene products with MA in Brazil, UE, USA, Japan.

DISCUSSION

Regulatory authorities in these countries, have developed and implemented regulatory models for the marketing authorization of ATMP based on drug model. Europe, Brazil and Japan have developed specific regulations for these drugs. The US used the regulation of biological products and has published guidelines for industries and sponsors since 1997.

In the structure of the regulatory agencies, there are technical areas responsible for the analysis of requests for marketing authorization for ATMP. However, in the EU, this role is performed by the technical committees CAT and CHMP.

Regarding the regulatory terminology, differences are noted among the countries. For example, unlike Brazil and the EU, "advanced therapy" is a term commonly used in regulatory documents in the US and Japan. These products are collectively referred to as "CGT products" (cellular and gene therapy products) in the US and "regenerative medical products" in Japan.

The classifications of these products also differ between these regions. In the EU, an ATMP can be subclassified into four main groups, namely, GTMP, SCTMP, TEP or cATMP. In Brazil, it is classified into three groups: advanced cell therapy product; tissue engineering product and gene therapy product. However, in Brazil, the concept of the tissue engineering product (biological product comprised of human cells organized in tissues or organs in the presence or absence of structural support composed of biological or biocompatible material) shapes the definition of combined products.

In the US, subclassification groups include only two product groups: gene therapy and cell therapy products. In Japan, despite using different terms, the definitions are equivalent. For example, the Japanese definition Regenerative medical product includes processed human cells intended for reconstruction, repair or formation of the structure that is, tissue engineering products or function of the human body, or treatment or prevention of human diseases, meaning, cell therapy products; or those that are used by introducing into human cells for the purpose of gene therapy, that is, products of gene therapy [28].

Despite the difference in terminology, the inclusion criteria that define a gene therapy product appear to be equivalent in the four regions: the product must be a biological product that contains "recombinant nucleic acid(s)" (term used in the EU and Brazil) and "genetic material" (term used in the USA), which stimulates the desired primary effect through its mechanism of action. In Japan, products for regenerative medicine include gene therapy products.

Even though the criteria for determining whether an ATMP is classified as gene therapy is more obvious than that used for cell therapies, differences may be noted between the regions studied. For example, the product Kymriah® is an ATMP marketed in the USA, EU and Japan. Due to the characteristics of this product, it was classified as gene therapy in the US and EU (45, 46). However, in Japan, it was classified as Cellular Products/Human Tissues: Product processed from human somatic cells (47). In Brazil, this product is undergoing technical review for marketing authorization. Thus, the application for Authorization for Marketing in Brazil was carried out considering a *ex vivo* gene therapy product in accordance with current local regulations because its major safety concerns are consistent with those of genetically modified organisms (GMOs).

Given that the subclassification in the EU is more detailed, there are products that can fall into two subclassifications. In some cases, the assignment to a specific subtype is not simple. For example, MACI® is a product approved in both the EU and the USA. In the USA, MACI® is considered a cell therapy with the aim of being used for therapeutic purposes. In the EU, MACI is an advanced therapy product framed as a TEP (tissue engineering product) and a combined ATMP [48, 49].

In general, accelerated, priority or exceptional approval routes/paths or programs have been implemented to allow access to products in a short time while ensuring safety and effectiveness. However, regulatory issues associated with these have emerged. Specifically, an increasing number of minimally innovative or clinically transformative therapies benefit from the accelerated development and review programs created. Also, many obligations to collect and report postmarketing data on approved drugs have been ignored by sponsors. Delays or discrepancies in fulfilling postmarketing obligations and product approval with unconfirmed effectiveness have also been noted [35].

Technical committees formed by specialists in the field and scientific advice are involved in all regulatory authority studied. In 2018, the FDA and EMA bilateral regulatory dialogue agreed to encourage early parallel scientific advice with a view to developing common scientific approaches to the regulation of these drugs, which could better facilitate their preclinical and clinical development. In addition, the method of collection data for these drugs can be optimized after authorization [50].

A study that [3] reviewed the EU and US legal frameworks for ATMPs concluded that they are facing similar challenges in relation to regulation due to their inexperience in this group of medicines. In Europe, this challenge is even greater due to a variety of jurisdictions and authorities overlapping at the level of a member state.

When analyzing data on products with marketing authorization, only two ATMPs have marketing authorization in the USA, EU, Japan and Brazil. Some authors have noted that the logic behind these differences is unknown, but it seems possible that a worldwide harmonization of the procedures involved in the development of ATMPs may allow us to reach similar final decisions [3]. It was not possible to assess whether these differences can be translated into divergent final recommendations by regulatory authorities upon request for marketing authorization.

CONCLUSION

After overcoming legal issues, which involved the sale of derivatives of human tissues and cells, the publication of a regulatory framework for the marketing authorization of ATMP in Brazil will enable access to properly regulated drugs and drive the development of these new products in the country. Another point that deserves to be highlighted in the Brazilian regulation involves the carrying out of phase I or II clinical trials performed in the Brazil as a criterion for priority analysis, which may boost the performance of these studies in the country.

The legislation and regulatory guidelines adopted by the regulatory agencies exhibit similarities and differences. In the future, it will be appropriate to start a progressive process of harmonization between these agencies in terms of terminology, legal recommendations and characterization requirements. In this sense, some measures can be taken to achieve this alignment between regulators, for example, implementation of ICH common guidelines.

The innovation and complexity of ATMP requires mechanisms that are also innovative in the approaches to assessing and controlling risks and benefits in efficient regulatory systems. In this context, it is strategic to adopt harmonization and reliance procedures between the main international regulatory agencies to achieve efficiency and improvement in local regulatory capacities that cover the entire product life cycle focused on a risk-based approach.

REFERENCES

- [1] 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:10.3389/fimmu.2012.00253>
- [2] Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;13:205-232. <https://doi:10.1016/j.omtm.2019.01.010>
- [3] Iglesias-López C, Agustí A, Obach M, Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Front Pharmacol.* 2019;10:921. <https://doi:10.3389/fphar.2019.00921>
- [4] Au P, Hursh DA, Lim A, Moos, MC Jr, Oh, SS, Schneider BC et al. FDA oversight of cell therapy clinical trials. *Science Translat Med.* 2012;4(149):149f31. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004131>
- [5] Richards N, Hudson I. UK medicines regulation: responding to current challenges. *Br J Clin Pharmacol.*, 2020, 82:1471- 1476. <https://doi: 10.1111 / bcp.13077>
- [6] Schneider, C., Salmikangas, P., Jilma, B. et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov* **9**, 195–201 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrd3052>
- [7] Ten Ham RMT, Hövels AM, Hoekman J, et al. What does cell therapy manufacturing cost? A framework and methodology to facilitate academic and other small-scale cell therapy manufacturing costings [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Cytotherapy.* 2020;S1465-3249(20)30496-5. <https://doi:10.1016/j.jcyt.2020.03.432>
- [8]. United States Food and Drug Administration (FDA). Zolgensma (2019). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>
- [9] European Medicines Agency (EMA). Zolgensma (2020). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
- [10] Pharmaceutical Products and Medical Devices Agency (PMDA). Review Reports: Regenerative Medical Products (2020). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html>
- [11] National Health Surveillance Agency (Anvisa). Zolgensma Advanced Therapy Approval Letter (2021). Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>
- [12] Vaquero J, Zurita M, Mucientes J, et al. Intrathecal cell therapy with autologous stromal cells increases cerebral glucose metabolism and can offer a

new approach to the treatment of Alzheimer's type dementia. *Cytotherapy*. 2019;21(4):428-432. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.02.009>

[13] Brazil. Constitution of the Federative Republic of Brazil (1988). Federal Senate.

[14] National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 9, March 14, 2011. Provides for the operation of Cellular Technology Centers for the purposes of clinical research and therapy and provides other measures. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/prt0009_14_03_2011.html

[15] Parca, R., Mendes Takao, M., & Silva Junior, J. (2018). Proposal of regulatory framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil. *Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 6(1), 15-22. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01078>

[16] Brazil. Law 5,991, December 17, 1973. Provides for the Sanitary Control of the Trade in Drugs, Medicines, Pharmaceutical Supplies and Related Products, and provides other provisions. Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm

[17] Brazil. Law 6,360, September 23, 1976. Provides for health surveillance to which medications, drugs, pharmaceutical and related supplies, cosmetics, sanitizing products and other products are subject, and makes other provisions. Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

[18] Brazil. Law 9,782, of January 26, 1999. Defines the National Health Surveillance System, creates the National Health Surveillance Agency, and takes other measures. Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

[19] National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 338, February 20, 2020. Provides for the registration of an advanced therapy product and makes other arrangements. Available at: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>

[20] National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 260, December, 21, 2018 (Revoked by Resolution – RDC No. 506, of May 27, 2021) Provides for the rules for conducting clinical trials with advanced investigational therapy products in Brazil, and other measures. Available at: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/57218930/do1-2018-12-28-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-260-de-21-de-dezembro-de-2018-57218634

[21] European Medicines Agency (EMA). Centralised authorisation procedure (2020). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

- [22] European Union. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of November 6, 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf
- [23] European Union. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) N° 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) N° 726/2004. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf
- [24] United States Food and Drug Administration (FDA). Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products; Notice (1993). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
- [25] United States Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. Guidance for Industry (1998): Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy>
- [26] Nagai S. Flexible and Expedited Regulatory Review Processes for Innovative Medicines and Regenerative Medical Products in the US, the EU, and Japan. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):[3801](https://doi.org/10.3390/ijms20153801). <https://doi.org/10.3390/ijms20153801>
- [27] Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Outline of the Law for Partial Revision of the Pharmaceutical Affairs Law (Act No.84 of 2013). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/150407-01.pdf>
- [28] Azuma, K. Regulatory Landscape of Regenerative Medicine in Japan. *Curr Stem Cell.* 2015;Rep **1**, 118–128. <https://doi.org/10.1007/s40778-015-0012-6>
- [29] Lapteva L, Vatsan R, Purohit-Sheth T. Regenerative Medicine Therapies for Rare Diseases. *Transl Sci Rare Dis.* 2018;3(3-4):121-[132](https://doi.org/10.3233/TRD-180030). <https://doi.org/10.3233/TRD-180030>
- [30] European Medicines Agency (EMA). Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (2018). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
- [31] European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>

[32] European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

[33] United States Food and Drug Administration (FDA). Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review (2018). Available at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>

[34] United States Food and Drug Administration (FDA). Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation (2020). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation>

[35] Jokura Y, Yano K, Yamato M. Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(2):e1056-e1062. <https://doi.org/10.1002/term.2428>

[36] National Health Surveillance Agency (Anvisa). Ordinance 1,731, of September 9, 2016. Institutes the Technical Chamber of Advanced Therapies (CAT) of Anvisa. Available at: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23531679

[37] National Health Surveillance Agency (Anvisa). National Network of Advanced Therapy Specialists – RENETA (2021). Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/rede-nacional-de-especialistas-em-terapia-avancada>

[38] National Health Surveillance Agency (Anvisa). Ordinance 1,244, of July 26, 2017. Provides for procedures for requesting and granting face-to-face or virtual hearings, through the Parliamentary System, to individuals within the scope of the National Health Surveillance Agency - ANVISA. Available at: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19196697/do1-2017-07-26-portaria-n-1-244-de-25-de-julho-de-2017-19196547

[39] European Medicines Agency (EMA). Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007 (2013). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-provision-scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal/2007_en.pdf

[40] European Medicines Agency (EMA). Scientific advice and protocol assistance (2021). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>[41]
United States Food and Drug Administration (FDA). SOPP 8004: Tissue

Reference Group (2020). Available at: <https://www.fda.gov/media/85648/download>.

[42] United States Food and Drug Administration (FDA). Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee (2019). Available at: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/default.htm>

[43] United States Food and Drug Administration (FDA). INTERACT meetings initial targeted engagement for regulatory advice on CBER products (2018). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/interact-meetings-initial-targeted-engagement-regulatory-advice-cber-products>.

[44] European Medicines Agency (EMA). Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products (2011). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>

[45] European Medicines Agency (EMA). An overview of Kymriah and why it is authorised in the EU (2018). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>

[46] United States Food and Drug Administration. FDA approval brings first gene therapy to the United States (2018). Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>

[47] Pharmaceutical Products and Medical Devices Agency (PMDA). Report on the Deliberation Results: Kymriah (2019). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000231651.pdf>

[48] United States Food and Drug Administration. MACI Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane (2019). Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/maci-autologous-cultured-chondrocytes-porcine-collagen-membrane>

[49] European Medicines Agency (EMA). Overview: MACI (2018) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/maci>

[50] European Medicines Agency (EMA). Reinforced EU/US collaboration on medicines Share: Update on the European Commission/EMA–FDA bilateral of 18-19 June 2018. Available at: [Reinforced EU/US collaboration on medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/maci)

4.2 ARTIGO 2: POST-MARKETING AUTHORISATION SAFETY AND EFFICACY SURVEILLANCE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS IN BRAZIL, THE EUROPEAN UNION, THE UNITED STATES AND JAPAN

Artigo publicado no periódico *Cytotherapy*. The official journal of the International Society of Cell and Gene Therapy (ISCT), ISSN: 1465-3249, classificado pelo Programa da CAPES - Qualis A2.

Versão aceita para publicação em inglês.

Citação: Gomes, K. L. G., da Silva, R. E., da Silva, J. B., Junior, Bosio, C. G. P., & Novaes, M. R. C. G. (2023). Post-marketing authorisation safety and efficacy surveillance of advanced therapy medicinal products in Brazil, the European Union, the United States and Japan. *Cytotherapy*, 25(10), 1113–1123. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.06.005>

Kelly Lucy Guimarães Gomes^{1,2}, Ricardo Eccard da Silva¹, João Batista da Silva Junior^{1,2}, Cleila Guimarães Pimenta Bosio² & Maria Rita Carvalho Garbi Novaes²

¹ Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília, Brazil, ² Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are a class of biological products for human use that are based on gene, tissues, or cells. ATMPs have peculiar characteristics when compared to traditional medicines. In this regard, long-term safety and efficacy follow-up systems of individuals treated with ATMPs has become necessary and may present unique challenges, because unlike conventional drugs and biologics, these products can exert their effects for years after administration. **Objective:** This article aims to evaluate the regulatory model adopted by the regulatory authorities of Brazil, the United States, Japan, and the European Union, which are some of the member countries of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), for the post-marketing surveillance of ATMPs. **Results and conclusions:** Regulatory authorities (RA) in the EU, US and Japan have developed regulatory guidelines for the post-marketing surveillance of ATMPs. These guidelines aim at implementing surveillance plans for monitoring adverse events, including late ones, after marketing authorization (MA). All the ATMPs authorized by the RAs studied, submitted some type of post-marketing requirement to supplement safety and efficacy data, according to the regulations and terminology used by those jurisdictions.

Keywords: gene therapy, advanced cell therapy, tissue engineering, drug monitoring, regulatory framework

1 INTRODUCTION

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) refer to cell therapy products (CTPs), gene therapy products (GTPs) and tissue engineered products (TEPs) [1, 2]. ATMPs have peculiar characteristics when compared to traditional medicines, due to their origin (cells and tissues) and complexity in the manufacturing process, as they use new and innovative technologies). These characteristics and the possible therapeutic indications, for rare diseases or those with no therapeutic option, make the development process of these products complex, costly and challenging. The many challenges presented by these products include aspects that cover manufacturing, non-clinical development plan, clinical trial, marketing authorization (MA) and post-MA surveillance [3, 4].

In most cases, the development of clinical studies with ATMP becomes more complex due to the lack of knowledge of the natural history of rare diseases, as well as the need to assess safety and clinical efficacy in specific populations and with small sample sizes. Conducting a controlled and randomized clinical trial may not be feasible or ethically justified in cases of life-threatening diseases, where there is no therapeutic alternative[3].

In this regard, long-term safety and efficacy follow-up systems of individuals treated with ATMPs has become necessary and may present unique challenges, because unlike conventional drugs and biologics, these products can exert their effects for years after administration. [5].

In addition, due to the great interest for public health, as they are considered promising in the treatment of patients with rare diseases and in conditions with no therapeutic alternative available [6], many of these products receive MA through flexible regulatory programs, such as the accelerated approval in the US, the conditional MA in the EU, the conditional and time limited authorisation in Japan, and MA under conditions in Brazil (Table 1). These regulatory systems are not similar, but share the same goal of providing early access to potentially life-saving therapies and are subject to post-marketing requirements [7]. In these cases, the product is approved for marketing, but is subject to obligations involving additional studies and surveillance activities to obtain additional evidence of efficacy and safety [8].

With a view to international harmonization, it is worth highlighting the action of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH, an international organization that prepares scientific and regulatory documents on the development of medicines for wide international adoption, which include the EU, Japan, US, Brazil and others.

In Brazil, the MA for ATMPs is recent, and the first of these products was registered in the country only in June 2020. This was only possible after the legal challenge of the possibility of sanitary registration of ATMP, was overcome, in 2016. In 2018, there was a significant development in the field, with the publication of the legal framework for Good Practices in human cells for therapeutic use, as well as the regulation of the conduct of clinical trials with investigational ATMPs. Subsequently, in 2020, the first legislation for Marketing Authorization (MA) of these products was published [9]. The next step is to implement and conduct post-marketing efficacy and safety surveillance in the Brazilian population.

Unlike Brazil, the EU had its first ATMP authorized in 2009, the United States authorized the first CTP in 2010 and Japan registered the first TEP in 2007. Therefore, the experience of the RA in the United States, Japan, and the European Union has contributed to the development and consolidation of the Brazilian regulatory framework for these products.

It is within this context that this article was prepared with the objective of assessing the requirements foreseen in the regulatory frameworks for the post-MA safety and efficacy surveillance for ATMPs in Brazil, EU, US, Japan, which are some of the members of the ICH.

For this purpose, the paper will answer the following questions:

1. What are the guidelines and requirements laid down in the regulations of the ICH members Brazil, EU, US and Japan for the post-marketing safety and efficacy follow-up of ATMPs?
2. According to the ATMPs approval letters, what were the post-marketing surveillance requirements and conditions adopted by the RA of Brazil, EU, US and Japan?

3. What were the products (types/categories) and requirements for post-marketing surveillance requested for ATMPs by the accelerated and conditional regulatory pathways and RA in Brazil, EU, US, Japan?

Table 1 Conditional marketing authorisation procedures in Brazil, Europe, United States and Japan, 2022

Regulatory Agency	Regulatory terminology of ATMPs	Regulatory Procedures	Qualifying criteria Scope and requirements	Post-marketing requirements	data
Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa)/Brazil	Advanced Therapy Product	Conditional (market authorisation under conditions)	i) Serious debilitating condition, or in rare debilitating diseases, or in life-threatening situations or in public health emergencies, ii) Situations where there is no comparable alternative therapy, product or medicine for that stage of the disease or that offers greater therapeutic advantage when compared to what is currently available on the market, and iii) The benefit-risk balance of the immediate availability of the product outweighs the fact that additional data are still needed to prove its clinical efficacy. In the act of filing the application for MA of ATMPs, which requires additional data and evidence proving	i) The applicant must present, within the period agreed with Anvisa, a clear and complete schedule of clinical studies to be carried out, the results of which will support the reassessments of the benefit-risk ratio of the advanced therapy product ii) The registered ATMP, which requires additional data and proof of clinical efficacy, is valid for 5 (five) years, and must be monitored annually, upon presentation of an evaluation report on compliance with the Term of Commitment.	

clinical efficacy, the applicant must present the following information: i) report of clinical studies already carried out with the product, as well as the respective schedules of finalization; ii) description of the disease for which the product will be indicated; and iii) proof of the relevance of the product for the treatment, diagnosis or prevention of the disease [10].

European Medicine Agency (EMA)/EU	Advanced Therapy Medicinal Product	Conditional marketing authorisation	i) medicinal products which aim at the treatment, the prevention or the medical diagnosis of seriously debilitating diseases or life-threatening diseases; ii) medicinal products to be used in emergency situations, in response to public health threats duly recognised either by the World Health Organisation or by the Community in the framework of Decision No 2119/98/EC; iii) medicinal	i) Once a conditional marketing authorisation has been granted, the MA must fulfil specific obligations within defined timelines. These obligations could include completing ongoing or new studies or collecting additional data to confirm the medicine's benefit-risk balance remains positive.
--	---------------------------------------	---	---	--

products designated as orphan medicinal products in accordance with Article 3 of Regulation (EC) No 141/2000.

iii) [Conditional marketing authorisations](#) are **valid for one year** and can be renewed annually.

For a product to be granted a conditional marketing authorisation it must fulfil all of the criteria: the risk–benefit balance of the medicinal product is positive, it is likely that the applicant will be in a position to provide the comprehensive clinical data, unmet medical needs will be fulfilled and the benefit to public health of the immediate availability on the market of the medicinal product concerned outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required.

Food and Drug Administration (FDA)/US	Cell and Gene Therapy Products	Accelerated Approval	Drugs, which include regenerative medicine therapies, “for a serious or life-threatening disease or condition upon a	For drugs granted accelerated approval, post-marketing confirmatory trials have been
---------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------	--	--

determination that the product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit, or on a clinical endpoint that

can be measured earlier than irreversible morbidity or mortality, that is reasonably likely to predict an effect on irreversible morbidity or mortality or other clinical benefit, taking into account the severity, rarity, or prevalence of the condition and the availability or lack of alternative treatments.”

Accelerated approval has been used primarily in settings in which the disease course is long and an extended period of time would be required to measure the intended clinical benefit of a drug. [11]

required to verify and describe the anticipated effect on irreversible morbidity or mortality or other clinical benefit. These trials must be completed with due diligence.

The protocol for a postmarketing trial should be developed as early as possible, and timelines for the trial should be specified; for example, timelines for enrollment and trial completion should be stipulated. There should be agreement between FDA and the sponsor on the design and conduct of the confirmatory trial(s).

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)/ Japan	Regenerative medical product	Conditional and Time limited Authorisation	i. The regenerative medical products pertaining to the application have heterogeneity; ii. The product is deemed to have efficacy, effects, or performance as stated in the application; iii. The item pertaining to an application is not deemed to have no value to be used as a regenerative medical product due to its significantly harmful compared with its efficacy, effects, or performance [12].	After conditional and time-limited approval, it is possible to market products, but it is necessary to conduct patient follow-up to confirm safety and efficacy further. Conditions can be implemented that restrict users, such as making the product only available from medical institutions that have relevant facilities or physicians who have relevant expertise and training. The applicant is required to verify the efficacy and safety and resubmit the application within seven years after the conditioned approval.
--	-------------------------------------	--	---	--

METHODS

Descriptive research was carried out through documentary research procedures and bibliographical research. A specific search was carried out for official documents on medicines for human use, with a specific focus on ATMPs, such as legislation, guidelines, presentations and reports, on the websites of Anvisa, EMA, FDA and PMDA, from August 2021 to February 2022.

All approval letters and documents from ATMPs that received MA and available on the AR's websites were included in the analysis, including those not marketed at the time of data collection. As there is no standardization of regulatory terminology for these drugs, the search for the terminology adopted by each of the RA was used: i) EMA and Anvisa: Advanced Therapy Medicinal Products; ii) FDA: Cellular, Tissue and Gene Therapies iii) PMDA: Regenerative Medical Products. Information on post-marketing surveillance was obtained from public reviews of each product.

The following data were collected: type of ATMP (CTP: cell therapy product; GTP: gene therapy medicinal product; TEP Tissue engineered product), authorisation condition (Conditions of Approval: conditional authorisation for those approved in Brazil, EU and Japan, Accelerated Approval for the US) and the requirements, obligations and commitments related to post-marketing efficacy and safety surveillance. The requirements, obligations and requirements were codified as described in the approval letter. The requirements and commitments related to product quality control, e.g., method validations, sample storage, host residual protein assay, were not analyzed in this study.

The documents were added to an ATLAS.ti 9 Windows qualitative data analysis software (version: 9.0.0.214) creating a database for the study. A code was created for each of the collected data of interest. Coding and statistical treatment of the database were carried out in this software, without the need for manual work by the researcher, optimizing search time (figure 1).

The research was complemented with a search and analysis of publications in the scientific literature using the MEDLINE database (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), using the MESH (Medical Subject Headings) descriptors: Pharmacovigilance, Drug Monitoring, Gene Therapy, Cell Therapy, Tissue Engineering, Regenerative Medicine. The

non-controlled term ATMP was included in the search. The period selected for publishing the articles was from January 2009 to June 2022. The selection of articles was carried out in two stages: (1) Titles and abstracts were reviewed to see if they addressed aspects related to medication surveillance, and if ATMPs had been included in these studies. (2) Critical reading of the literature and of the regulatory instruments used in the selected articles for planning pharmacovigilance risk management and risk minimization activities for these drugs.

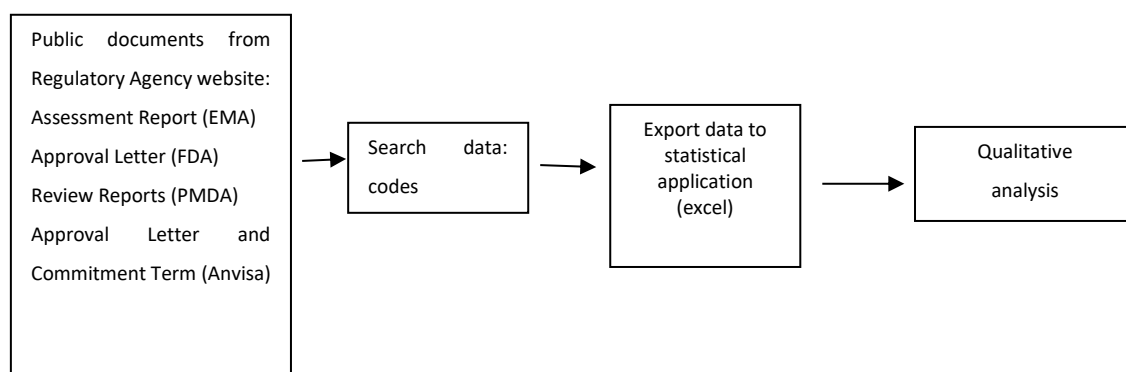


Figure 1. Research flow on the Agency websites

RESULTS

GUIDELINES AND REQUIREMENTS LAID DOWN IN THE REGULATIONS OF THE ICH MEMBERS: BRAZIL, EU, US AND JAPAN FOR THE POST-MARKETING SAFETY AND EFFICACY ATMPs SURVEILLANCE

European Union (EU)

Legislation, guidelines on pharmacovigilance, and scientific and regulatory guidance on post-authorisation activities for medicinal products for human use marketed in the EU, apply to ATMPs. However, in compliance with the requirements of the regulation of ATMPs, the EMA prepared the Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products, which entered into force on December 31, 2008 (Table II) [13].

In 2018, the EMA launches a public consultation on the revised guideline on clinical evaluation. The review considered experience gained in MA and scientific advice to developers of these products. It has also provided guidance on: i) the early detection of risks during the product development phase and a framework for effectively mitigating their consequences for patients; ii) the design of adequate post-authorisation studies to monitor the safety and efficacy of these medicinal products. [14].

The Pharmacovigilance System Master File (PSMF) and the Risk Management Plan (RMP) documents were affected by the Guideline revision and should be updated throughout the product lifecycle and when new important safety information becomes available.[14].

In the RMP item, safety concerns, risk minimization measures and Pharmacovigilance plan are presented. The Pharmacovigilance plan describes routine and additional activities, which are imposed as conditions for MA. The additional imposed activities are categorized into: i) Category 1 - Imposed mandatory additional pharmacovigilance activities which are conditions of the MA; ii) Category 2 – Imposed mandatory additional pharmacovigilance activities which are Specific Obligations in the context of a conditional marketing authorisation or a MA under exceptional circumstances; iii) Category 3 - Required additional pharmacovigilance activities [15].

EU regulation provides for post-authorisation measures, which aim to collect and provide data to allow assessment of the safety or efficacy of drugs in the post-approval scenario. These measures are agreed between the Agency Committees and the MA, in cases where it is necessary to complement the available data with additional data on the safety and, in certain cases, the efficacy or quality of the authorized medicines. Post-authorisation measures fall within one of the following categories: (i) specific obligation: can only be imposed on MA granted under exceptional circumstances or on conditional marketing authorisations; (ii) annex II condition: these are post-authorisation measures which, whilst not precluding the approval of a MA or other post-authorisation procedures, are considered to be key to the benefit/risk balance of the product. These can consist of post-authorisation safety or efficacy study; (iii) additional pharmacovigilance activity in the RMP: may be non-clinical studies, clinical trials, or non-interventional studies that are needed to investigate a safety concern about a drug; (iv) legally binding measure : these are measures defined as statutory obligations in pharmaceutical legislation, (v) Recommendation: the committee(s) may issue recommendations for further development of the drug, for example, in terms of optimizing some quality aspects or considerations to increase the patient population [16]. In the EU, drugs that are being monitored particularly closely by regulatory authorities are described as being under additional monitoring. Additional monitoring status is applied by EMA to medicinal products that have been authorized for marketing in the following cases: i) it contains a new active substance authorized in the EU; ii) it is a biological medicine, such as a vaccine or a medicine derived from plasma; iii) it has been given a conditional approval); iv) the company that markets the medicine is required to carry out additional studies, for instance, to provide more data on long-term use of the medicine or on a rare side effect seen during clinical trials; v) it is authorized with specific obligations on the recording of suspected adverse drug reactions. Other medicines can also be placed under additional monitoring, based on advice from the Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [17].

United States

CGTPs are regulated by the Food and Drug Administration (FDA) as biological products, subject to MA and post-marketing conditions for this class of drugs, such as: Post-marketing Reporting of adverse experiences, Pediatrics requirements, Risk evaluation and mitigation strategy requirements (RMES), Post-marketing requirements (PMRs) and Post-marketing commitments (PMCs) (Table II).

Post-marketing Reporting of adverse experiences refers to the post-registration of adverse experience reporting for biological products [18]. According to the Pediatric Research Equity Act (PREA), all applications for new active ingredients, new indications, new dosage forms, new dosing regimens, or new routes of administration are required to contain an assessment of the safety and effectiveness of the product for the claimed indication in pediatric patients unless this requirement is waived, deferred, or inapplicable [19]. A REMS is a required risk management plan by the FDA that can include one or more elements to ensure that the benefits of a drug outweigh its risks [20].

Post-marketing requirements and commitments refer to studies and clinical trials that sponsors are required to conduct after approval to gather additional information about a product's safety, effectiveness, or optimal use. Under FDA legislation, commitments and requirements are handled in different ways. PMRs include studies and clinical trials that sponsors are required to perform under one or more statutes or regulations. PMCs are studies or clinical trials that a sponsor has agreed to conduct, but that are not required by a statute or regulation [21].

The FDA may require the following studies and clinical trials: post-marketing studies or clinical trials to demonstrate clinical benefit for drugs approved under accelerated approval requirements, pediatric studies, and studies or clinical trials to demonstrate safety and efficacy in humans that must be conducted at the time of use of products approved under the Animal Efficacy Rule. Post-marketing studies and clinical trials also can be required to: assess a known serious risk related to drug use; assess signals of serious risk related to drug use; and identify an unexpected serious risk when available data indicate the potential for a serious risk [21].

Japan

In Japan, regenerative medicine products are defined as processed human cells that are intended to be used i) for either (a) the reconstruction, repair or formation of structures or functions of the human body or (b) the treatment or prevention of human diseases , or ii) for gene therapy [22]. Japanese regulation for these products provides that the Ministry of Health, Labour and Welfare can specify methods to provide manufacturing control, quality control or post-marketing safety control of regenerative medical products (Table II).

The Japanese post-marketing surveillance system is based on the following: i) Good Vigilance Practice (GVP) *ordinance* and ii) Good Post-marketing Study Practice (GPSP) ordinance [23]. According to these regulatory norms, the post-marketing surveys refers to drug use-results surveys, post-marketing database surveys, or post-marketing clinical studies that the MA holder of drugs conducts to collect, screen, confirm or verify information relating to the quality, efficacy and safety of drugs.

In 2013, Japan updated its legal framework, defining what is a “Regenerative medical product” and establishing regulations on safety measures based on the characteristics of these products. To this end, the GPSP Ordinance for Regenerative Medicine Products has been published, and to conduct use-results survey or post-marketing clinical study of a regenerative medicine, applicable documents have to be prepared in accordance with this Ordinance. [24].

Furthermore, the MA holder may be required to perform post-marketing all-case surveillance as a condition for drug approval, in cases where the number of subjects in clinical trials in Japan is low or none for a drug in the pre-marketing phase or when the drug is likely to cause serious adverse effects. Post-marketing all-case surveillance is an observational single-arm post-marketing study in which the marketing MA holders must work with medical institutes to collect data on all patients who received their drug in Japan [25].

Brazil

In Brazil, the first ATMP MA rule was published in 2020. This rule determines that when requesting a MA, the applicant must present a proposal for a RMP and for products that are already sold in other countries, post-marketing authorisation monitoring data must be submitted in these locations. According to this regulation, Anvisa may, at any time, upon technical justification, require new clinical studies to prove efficacy and safety, in case of new facts justifying supplementary assessments, even when these facts take place afterwards the granting of the respective MA (Table II) [10].

Anvisa may grant registration to an ATMPs that requires data and further studies proving clinical efficacy, and it is essential that the benefit-risk profile of the medication is favorable. This exceptionality is applied when the product will be used in the treatment of rare, neglected, emerging or reemerging disease, in public health emergencies or in seriously debilitating conditions and in situations in which no alternative therapeutic is available. In this case, the applicant shall submit a schedule of clinical studies to be developed, whose results will be the basis of the benefit-risk re-evaluations of the advanced therapy medicinal product. This product will be monitored annually by Anvisa, upon presentation of an evaluation report on compliance with the Term of Commitment [10]

In July 2020, Anvisa updated the pharmacovigilance legal framework with the publication of Resolution RDC 406/2020, which provides for Good Pharmacovigilance Practices for Human Use Medicine Registration Holders. The publication of this standard improved the guidelines of the Pharmacovigilance System that must be adopted by holders of authorization for the marketing of medicines in the country. In addition to determining compliance with legally established responsibilities, activities and actions in relation to Pharmacovigilance, this system should be designed to monitor safety and detect any change in the benefit-risk ratio of post-marketing drugs [26].

Table 2 Guidelines and requirements for postmarketing monitoring

Framework	EU	US	Japan	Brazil
Guidelines	Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products	Guideline for Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences How to Comply with the Pediatric Research Equity Act Guidance for industry REMS: FDA's Application of Statutory Factors in Determining When a REMS Is Necessary Guidance for Industry Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry	Description methods of basic plan for evaluation of post-marketing approval conditions and basic plan of post-marketing surveys for regenerative medicine products Procedures for Developing Post-marketing Study Plan Guidance on the Risk Management Plan	Guide for preparing the Pharmacovigilance Plan and the Risk Minimization Plan Guidelines for Risk Management in Pharmacovigilance
Instruments for post-market monitoring	PSMF RMP	Postmarketing Reporting of adverse experiences PREA REMS PMR and PMCs Adverse experience reporting for biological products	GVP GPSP	RMP Term of commitment for complementation of data
Requirements	Pharmacovigilance system Safety concerns Risk minimization measures	Evaluation of the safety and efficacy of the product for the claimed indication in pediatric patients	Post-marketing monitoring data Study Plan Postmarketing and evidence supporting clinical effectiveness.	Post-MA Additional data supporting clinical effectiveness.

Post-authorisation
measures

RMES for cases in which a
positive correlation between
benefit/risk must be ensured

Postmarketing study
commitments to gather additional
information about a product's
safety, efficacy, or optimal use

POST-MARKETING SURVEILLANCE REQUIREMENTS AND CONDITIONS DESCRIBED IN THE APPROVAL LETTERS OF ATMPs REGISTERED IN BRAZIL, THE UNITED STATES, JAPAN AND THE EUROPEAN UNION

European Union:

From 2009 to February 2022, the EMA authorized the sale of nineteen ATMPs: twelve are GTPs, three are CTPs, three are TPEs and one was classified as TEP and combined ATMP. Among these, five were not being marketed.

In the European public assessment reports (EPAR) of these products only two products were not under additional monitoring. However, one of these products was registered prior to the introduction of the additional monitoring concept in the pharmacovigilance legislation, which came into effect in July 2012. It is important to highlight that despite not having the term additional monitoring in the EPAR, both presented a system of Pharmacovigilance and RMP, which included a risk minimization plan and effectiveness surveillance plan.

For the first product registered as ATMP in the EU, the MA holder proposed the following post-marketing studies in the RMP: Non-interventional, post-marketing safety and efficacy study and follow-up of patients of the pivotal clinical study.

For fifteen ATMPs, the MA holder was required to complete post-authorisation measures (Obligation to complete post-authorisation measures) within the stipulated period (Figure 2).

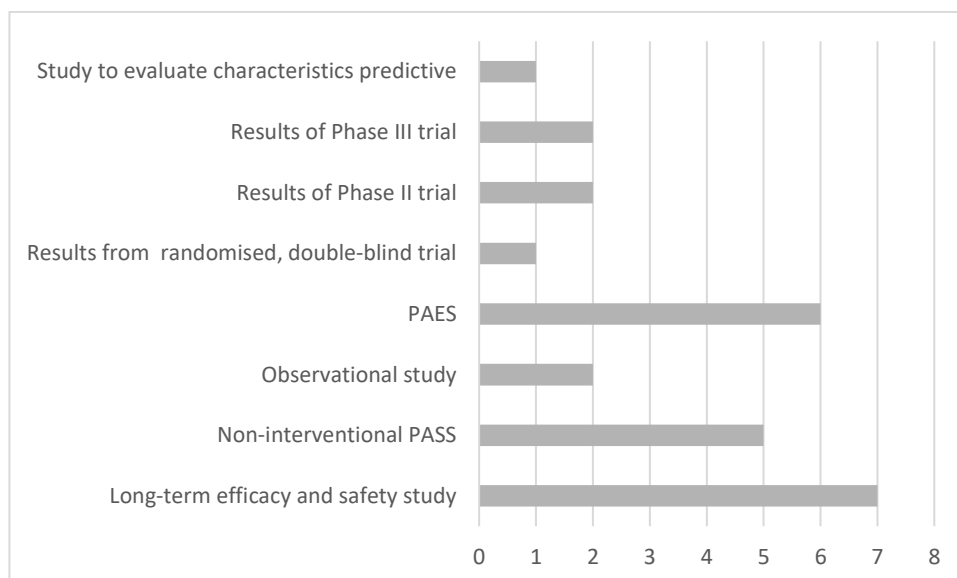


Figure 2 Mandatory post-authorisation measures

The study to evaluate predictive characteristics, the two observational studies and the randomized, double-blind trial studies were requested for the same CTP. This product also had a mixed opinion from some CHMP members regarding MA. The reasons for the divergent opinion were: the effectiveness of the product has not been sufficiently demonstrated and the risk-benefit ratio cannot be considered positive, preventing positive opinion. In addition, for these members the proposed additional studies do not add necessary data to support the efficacy claim for the indication.

The two ATMPs (GTP and CTP) required to present results of Phase II and III Studies, had a difference of opinion regarding the approval of the marketing request, since according to the analysis of one of the products it was declared that “The request is not approved, as many uncertainties regarding efficacy and safety still remain”. In the other, the reason for the divergence of opinion was: “As explained in the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline for single main studies, in the case of licensing based on a single main study, the results must be convincing”.

The six Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES) were requested for three ATMPs (two GTP and one TEP), with four studies presenting the evaluation of long-term efficacy and safety, one presenting the evaluation of efficacy and safety in all patients under 3 years of age, and the other study evaluated efficacy in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

The five post-authorisation safety studies (PASS) had long-term safety as their main purpose. These studies were requested for five GTPs, and for two products the purpose included long-term efficacy.

In order to evaluate and characterize long-term efficacy and safety, 7 long-term efficacy and safety studies for 6 ATMPs were described as mandatory post-marketing measures.

United States

In the FDA's website was found 15 approved Cellular and Gene Therapy Products. For six (6) of these products, the FDA required REMS submission, as a necessary strategy to ensure that the benefits of the drug outweigh the risks.

The 10 products that had orphan drug designation were exempt from submitting an evaluation of the safety and efficacy of the product in pediatric patients, as provided for in the PREA. Three other products were also exempt from the pediatric evaluation requirement. Each of these had a different reason for this exemption. For one of these, the required studies are either impossible or highly impractical because there are not enough pediatric patients and the product does not represent a significant therapeutic benefit over existing therapies for pediatric patients. For another biological product, the pediatric study requirement does not apply because this product will not be used in a substantial number of pediatric patients. In the third product the condition is unlikely to occur in the pediatric population, thus the necessary studies are impossible or not feasible.

The post-marketing studies required for CGTPs authorized by the FDA are depicted in Figure 3.

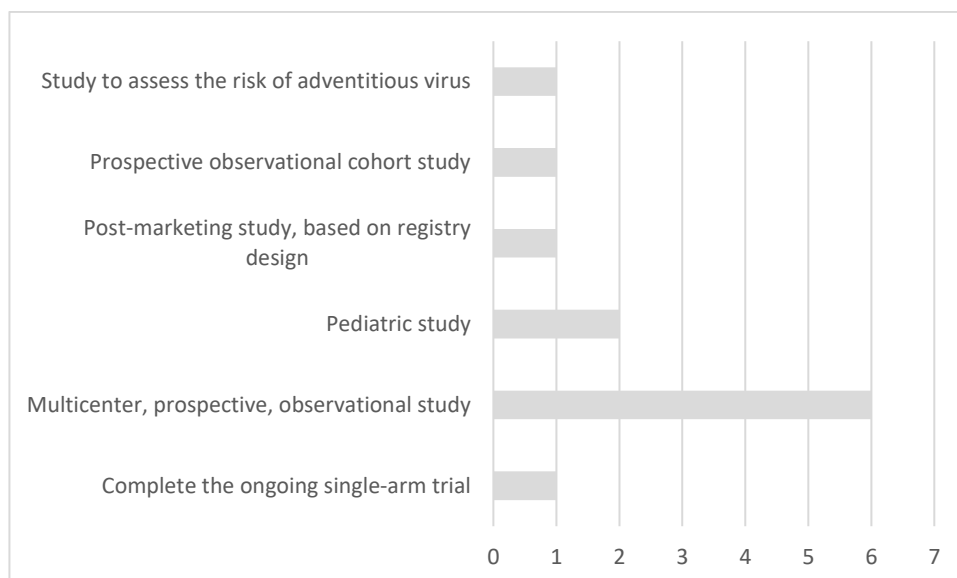


Figure 3. Post-marketing requirements

For one product, there was the determination of the FDA to “conduct a study to assess the risk of adventitious viruses”, as it considered that a post-marketing analysis of spontaneous adverse events will not be sufficient to assess a known serious risk of patient exposure to the murine (mouse) virus and subsequent viral infection.

In compliance with the PREA, two products had as a post-marketing requirement the performance of studies in pediatric patients (Required Pediatric Assessment(s), to assess safety and efficacy.

Post-marketing requirements to conduct a prospective observational cohort study and complete the ongoing single-arm trial were determined for the same CGTP. The observational study was requested to characterize the risk of infection among patients, close contacts and healthcare professionals, as the product contains a virus that can reactivate at a later stage. The single arm trial was requested to assess the biodistribution and elimination of the product in treated subjects.

The post-marketing study, based on registry design, was requested to assess the risk of cerebrovascular events reported after infusion in patients treated with the product.

Observational, prospective, and multicenter post-marketing studies were needed to assess long-term safety and the risk of secondary malignancies following treatment. These studies were ordered for six CGTPs and the patients will be followed for fifteen years.

Only one product had post-marketing commitments subject to reporting requirements. This commitment refers to the commitment to submit an integrated final report containing data from two clinical trials, to further characterize safety and efficacy in the African American/black people subpopulation compared to the white people subpopulation.

Japan

According to the PMDA website, Japan has authorized the sale of fifteen “Regenerative medical products”. In 2007, the first product was authorized to be marketed. However, it was analyzed according to the legislation at that time and classified as a medical product/Orthopedic product. This product was reassessed in 2016, and classified as Human cellular/tissue-based products, Human somatic cell-processed products.

Of these fifteen products, three were classified as GTP, and twelve were classified as Human cellular/tissue-based products. In the conditions for approval of the products, the following were requested: for eleven products conduct use-results surveys involving all patients and for four conduct a post-marketing approval condition assessment in all the patients treated. In the Post-marketing survey plan for these products, the surveys specified in figure 4 were described.

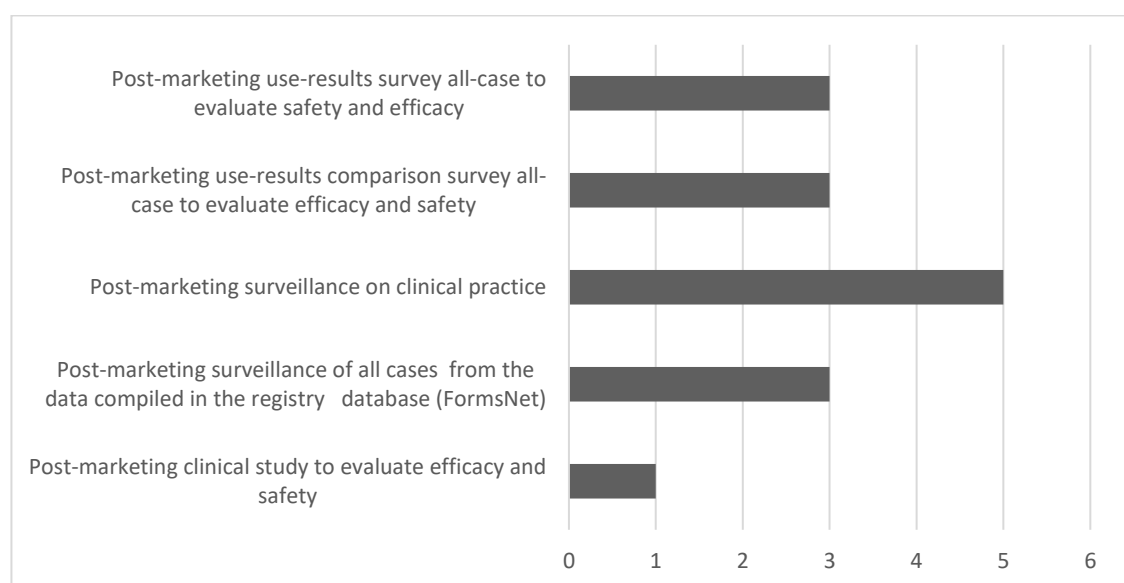


Figure 4. Post-marketing surveillance

The PMDA concluded that the applicant should properly conduct a use-results comparison survey to assess the safety and efficacy of three products. For each of them one of the following objectives were described: i) compare “Regenerative medical products with conventional treatment (control group) retrospectively investigating the efficacy data, ii) confirm the efficacy of the plasmid used and collect safety information and iii) investigate the comparability between the group and the control group, in addition to collecting relevant information due to potential risks.

The three products that showed post-marketing surveillance of all cases from the data compiled in the registry database (FormsNet) are indicated for lymphomas. The objective described in the post-marketing surveillance plan was to assess the safety and efficacy of these products by the all-case surveillance survey method. The applicant will obtain the data on the target population from the accumulated data recorded in the database (FormsNet) owned by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research via the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation.

In the post-marketing surveillance plan for five products, applicants will perform *post-marketing surveillance on clinical practice* on all treated patients. The objectives of these surveys for one of the products is to “assess the long-term safety and efficacy of in routine clinical practice after marketing” and for the other four products is to assess safety.

Brazil

Anvisa granted MA to three ATMPs, categorized as Advanced Therapy Product – Gene Therapy Product.

According to the term of commitment, post-marketing studies were requested, as shown in Figure 5.

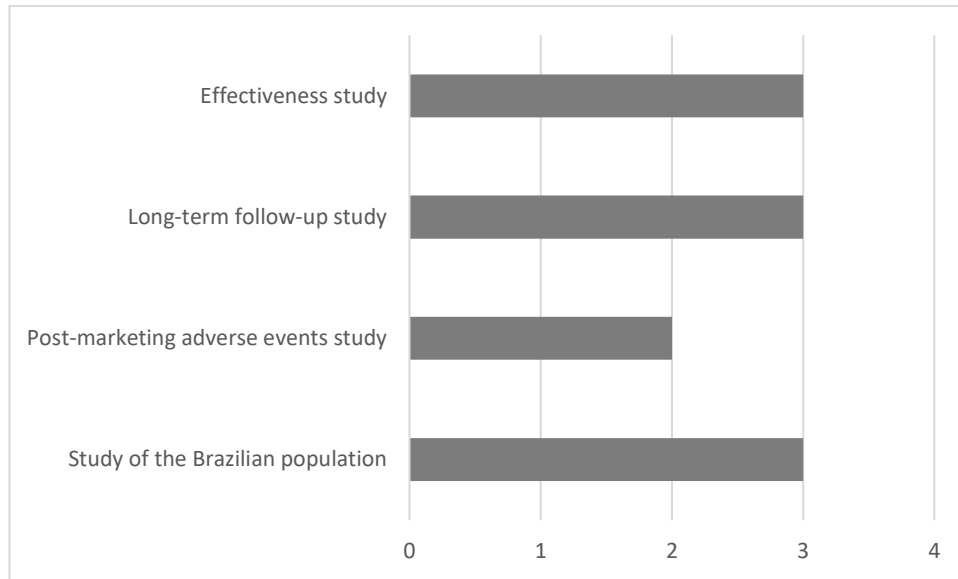


Figure 5: Post-marketing studies

The post-authorisation study called Study of the Brazilian population (or registry study) was requested for 3 GTP, with the aim of evaluating the long-term safety and effectiveness of patients in the country.

The three effectiveness studies were designed to confirm the efficacy, safety and tolerability of a single dose of ATMP in patients of specified age groups and conditions. Three follow-up studies were ordered for two products to prove long-term efficacy and safety.

Post-marketing studies of adverse reactions are intended to present future results, mainly in relation to adverse events of special interest (oncological, hematological, neurological and immunological events), lack of efficacy and/or decline in efficacy over time in case they occur. These studies were present at the two ATMPs.

Three follow-up studies were requested to monitor and evaluate the long-term effects of two ATMPs.

CATEGORIES OF ATMPs WITH ACCELERATED/CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION AND REQUIREMENTS FOR POST-MARKETING SURVEILLANCE

European Union

Of the 12 GTPs that received MA from the EMA, six were authorized via conditional marketing authorisation and one was authorized under exceptional circumstances, since due to the rarity of the disease it was not possible to obtain complete information on this drug. Of the 3 CTPs authorized, only one was by conditional marketing authorisation. The following motivations were described for conditional approval: i) designation as an orphan drug, ii) an unmet medical need will be addressed or fulfilled, iii) the risk-benefit profile was considered positive, iv) the benefit to public health of the immediate availability on the market of the medicinal product concerned outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required. In addition, one of the drugs is aimed at the treatment, the prevention or the medical diagnosis of seriously debilitating diseases or life-threatening diseases.

For these seven products, 1 to 3 “Specific obligations” were imposed. In general, these imposed obligations were to submit follow-up data (on the enrolled and treated population) from the main study to confirm efficacy and safety, submit results from the Phase 3 study to confirm efficacy and safety, establish a long-term surveillance/disease registration program to collect information on disease epidemiology and demographic, safety and efficacy outcomes of all treated patients. Among the requested studies, there are studies to assess and reassess the immune response of all patients enrolled in the previous study, interventional studies to assess efficacy and safety, prospective studies to confirm long-term efficacy and safety, and a PAES.

United States

The FDA granted authorisation for only one CGTP under accelerated approval *on the basis of adequate and well-controlled clinical trials establishing that the biological product has an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely*. The post-marketing requirements described for this product in the approval letter were two

studies: Complete additional follow-up of all subjects treated with product for a minimum of 18 months from the time of first response and conduct a study of product treatment of subjects with a specific clinical condition.

Japan

Four products were approved by the conditional pathway and for a limited time, as they met the criteria established for this route (Table 1).

For these products, the condition of approval was that the applicant perform in all patients treated with the product a post-marketing evaluation during the period between conditional approval and reapplication for marketing approval. All of these products have submitted *Approval condition-based post-marketing evaluation*. The PMDA concluded that applicants for these four products should conduct a post-marketing evaluation via a post-marketing use-results survey to assess efficacy and safety. For one of these products, a post-marketing clinical study was requested to assess safety and efficacy.

Brazil

The three ATMPs authorized by Anvisa are GTPs and received MA under conditions. The terms of commitment for these products contain a detailed schedule for the presentation of documents and supplementation of data and additional evidence proving clinical efficacy for the registration of an advanced class therapy product. These additional data refer to the studies described in Figure IV.

DISCUSSION

Health authorities in the EU, US and Japan have developed regulatory guidelines for the post-marketing surveillance of drugs, including ATMPs. These guidelines aim at implementing surveillance plans for monitoring adverse events, including late ones, after MA. When comparing these ATMPs post-market surveillance guidelines, it appears that each of these health authorities is committed to providing detailed information in accordance with its legal framework and expertise.

The EMA published the Guideline on safety and efficacy follow-up – risk management of ATMPs and the FDA maintains Cellular & Gene Therapy Guidances on its website. Japan, since 2013, has been updating its legal framework in order to strengthen safety measures and establish regulations and control of regenerative medicine products.

In Japan, specific ordinances and notifications were published for regenerative medicine products to assess post-marketing approval conditions and post-marketing research.

The Anvisa has not yet published a specific guide or regulation for pharmacovigilance of ATMPs in Brazil. Nevertheless, the agency follows Good Pharmacovigilance Practices applied to medicines and requires the Periodic Benefit-Risk Evaluation Report and the RMP.

Anvisa established the RMP as a mandatory requirement for approval in Brazil. The three products authorized by Anvisa received conditional marketing approval. In conditional approval, the regulation defines the specific need for each evaluation of new studies and monitoring, which will depend on the type of product and the risks involved.

These monitoring tools have become indispensable in situations where they grant drug registration with insufficient scientific evidence to substantiate the efficacy and safety profile. These uncertainties are being addressed by the studied Ras through requests for longer follow-up periods and implementation of post-marketing authorization efficacy and safety studies .

A study published in 2022, concluded that the limited availability of clinical data for ATMPs can be addressed with real-world data collection, that is, collecting data from various sources, for example, electronic health records, medical databases, and information from patients in post-authorisation studies [1]. In some cases, instead of

traditional randomized clinical trials, the approach to assessing safety and efficacy is being explored through this real-world evidence.

All the ATMPs authorized by the Ras studied, submitted some type of post-marketing requirement to supplement safety and efficacy data, according to the regulations and terminology used by those jurisdictions. In summary, these post-marketing requirements are: post-marketing safety and efficacy studies, Safety and efficacy studies in children, Long-term safety and efficacy surveillance study, and Clinical study results.

In the more flexible 96authorization routes, the FDA was the RA that used the accelerated route the least for the 96authorization of these products, only one. In contrast, Anvisa authorized all three products through the conditional route (market 96authorization under conditions). In these cases, each authority developed a term to highlight the post-marketing requirements: Specific obligations (EMA), accelerated approval requirements (FDA), Post-marketing approval condition (PMDA) and the Term of Commitment for Complementmentation of data and additional evidence (Anvisa).

Approval under conditions is being used by Anvisa as a way of monitoring, as it provides for a series of strategies for long-term proof of confirmation of the efficacy data presented. In these cases, the company will have to present data collected in ongoing studies (phase 2/3, phase 3, etc) and in some cases, requests the monitoring of Brazilian patients (real-world data or specific observational studies of Brazilian patients).

It is important to mention that only two ATMPs (2 GTPs, orphan drug) received MA in all four Ras studied. In the approval letter of one of these GTP, it was noted that it has been under additional monitoring in the EU, and have five obligation to conduct post-authorisation measures (a non-interventional PASS and four PAES). In the US, the FDA required to conduct the following study: a post-marketing, prospective, multi-center, observational study to assess the long-term safety. In Japan, the applicant is required to conduct a use-results survey covering all Japanese patients treated with the product after the market launch until data from a certain number of patients have been collected, in order to understand the characteristics of patients using the product, and to promptly collect safety and efficacy data so that necessary measures are taken to ensure proper use of the product. Anvisa requested a registry study to assess long-term safety and effectiveness. In the EU, in the US and in Brazil, patients are expected to be followed for 15 years.

EMA and Anvisa approved the commercialization, under conditions (conditional), of the other ATMPs (GTP, orphan drug). In the EU it is under additional monitoring, and received an Obligation to conduct post-authorisation measures: non-interventional PAES and three Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorization: PAES. In Brazil, the term of commitment includes the presentation of the results of the following studies: three PAES, two Long-Term Follow-up Studies, a Study of Post-marketing Adverse Reactions and a Study of the Brazilian Population. Both in the EU and in Brazil, PAES were requested to confirm the efficacy, safety and tolerability of a single dose. Of these studies, three were present in the Anvisa and EMA approval letters. In the US there was a post-marketing commitment not subject to the reporting requirements. In Japan, the condition of approval was to conduct a post-marketing drug use-results survey covering all patients treated with the product. This product will be monitored for 15 years in Brazil, the EU and Japan.

These 15-year long-term follow-up studies were necessary to collect data on late adverse events because they are GTPs. GTPs are generally designed to achieve therapeutic effect through permanent or long-lasting changes in the human body, justifying these surveillance studies. GTPs are intended to achieve a prolonged or permanent therapeutic effect and, as such, long-term exposure may produce unpredictable or unexpected delayed risks for a patient receiving that therapy, for example malignancies.

CONCLUSION

In general terms, the measures or post-marketing surveillance mechanisms defined by the analyzed health authorities are consistent with the conditions for approving the marketing of these products.

Regardless of the approval pathway (standard or conditional), all approval letters from the ATMPs studied had at least one post-marketing requirements. An important mechanism is that used by the EMA to identify “under additional monitoring” products. All drugs authorized in the EU that are being monitored particularly closely by RA are labelled with a black inverted triangle displayed on their package insert and summary of product characteristics, along with a short sentence explaining the significance of the triangle.

The post-marketing commitments present in an FDA-regulated product, regarding the commitment to submit clinical trial results to further characterize safety and efficacy among African-Americans, demonstrate that each ATMPs is analyzed on a case-by-case basis. In this case, there was a concern to ensure representation of the African-American subpopulation in the geographic location/country of the studies.

In Brazil and Japan, there was a need to collect follow-up and use data in the post-marketing setting of the treated population in these countries, with different objectives. In Japan the justification was due to the limited number of Japanese patients participating in clinical trials. In the Brazilian population, it was necessary to assess real-life situations, the therapy itself, which involves specific medical and care skills, event management structure which directly interfere with the effectiveness of these products.

It can be observed that since the first ATMPs were approved in these countries, there has been a concern with risk management in the use of these products after marketing. The results of this research may contribute to future studies with the aim of evaluating the possibility of regulatory convergence between countries in relation to post-marketing surveillance of advanced therapy products.

In cases where the ATPM was approved with insufficient scientific evidence, regardless of the RA, post-marketing requirements and commitments have demonstrated a concern to present additional evidence, the results of which will inform re-evaluations of the benefit-risk ratio. However, caution is needed in extending the

use of this regulatory tool to resolve significant uncertainties about the benefits and risks of drugs in the post-marketing phase.

To this end, the monitoring of these products through long-term follow-up studies and a surveillance plan has emerged as a way to address the issues related to mitigating late adverse events and maintaining the favorable benefit/risk presented before the MA. However, long-term follow-up, depending on the product, can last up to 15 years, which requires knowledge, experience, and an adequate regulatory framework from the RAs and registry holders' infrastructure to conduct long-term follow-up studies, as well as agile and standardized systematics to use real-life patient data.

International harmonization in approaching data collection from surveillance studies and long-term monitoring of ATPMs could lead to greater efficiency in evaluating the post-marketing safety and efficacy of these products. Another interesting initiative would be to integrate data from patients around the world into regulatory databases or medical databases, often organized by scientific societies in order to know the status of the product in clinical practice.

REFERENCES

1. Pizevska, M., et al., *Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective*. *Frontiers in Medicine*, 2022. **9**. doi: 10.3389/fmed.2022.757647
2. National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 506, May 27, 2021. It provides on the rules for conducting clinical trials with investigational Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil, and other provisions. Available at: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021_.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4. (accessed 8 Jan 2022)
3. Goula, A., et al., *Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine*. *J Clin Med Res*, 2020. **12**(12): p. 780-786 doi: [10.14740/jocmr3964](https://doi.org/10.14740/jocmr3964)
4. Rousseau, C.F., et al., *Cell and Gene Therapies: European View on Challenges in Translation and How to Address Them*. *Frontiers in Medicine*, 2018. **5**. Doi: [10.3389/fmed.2018.00158](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00158)
5. European Medicines Agency (EMA), *Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis*. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-management-clinical-risks-deriving-insertional-mutagenesis_en.pdf (accessed at 23 june 2022)
6. Ten Ham, R.M.T., et al., *What does cell therapy manufacturing cost? A framework and methodology to facilitate academic and other small-scale cell therapy manufacturing costings*. *Cytotherapy*, 2020. **22**(7): p. 388-397. Doi: [10.1016/j.jcyt.2020.03.432](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.03.432)
7. Mehta, G.U., R.A. de Claro, and R. Pazdur, *Accelerated Approval Is Not Conditional Approval: Insights From International Expedited Approval Programs*. *JAMA Oncol*, 2022. **8**(3): p. 335-336. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6854
8. Vreman, R.A., H.G.M. Leufkens, and A.S. Kesselheim, *Getting the Right Evidence After Drug Approval*. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. **11**. doi: 10.3389/fphar.2020.569535
9. Gomes, K.L.G., et al., *Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan*. *Cytotherapy*, 2022 **24**(5):557-566. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.10.008.

10. National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 505, May, 27, 2021. Provides for the registration of an advanced therapy product and makes other arrangements. 2021 [cited 2022 03/02/2022];. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-505-de-27-de-maio-de-2021-323002775#:~:text=Objetivo-.Art.,uso%20e%20comercializa%C3%A7%C3%A3o%20no%20Brasil>.
11. FDA. *Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics*. 2014 [cited 2022 25 march 2022]; Available from: <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
12. Inokuma, Y., *Pharmacovigilance of Regenerative Medicine Under the Amended Pharmaceutical Affairs Act in Japan*. *Drug Saf*, 2017. **40**(6): p. 475-482. DOI: [10.1007/s40264-017-0517-2](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0517-2)
13. European Union (EU) Regulation (EC) N° 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) N° 726/2004. 2007.
- 14 European Medicines Agency (EMA). *Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products*. 2018 [cited 2021 07/22/2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf.
15. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2)* (2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf. Accessed 22 november 2022).
16. European Medicines Agency (EMA). *Post-authorisation measures: questions and answers* (2022). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-measures-questions-answers>. (Accessed 22 november 2022).
17. European Commission (EC). *Report from the Commission to the European Parliament and the Council on the national and European Medicines Agency experience regarding the list of medicines for human use subject to additional monitoring* (2019). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2019:591:FIN> (Accessed at 22 November 2022).

18. United States Food and Drug Administration (FDA). CFR - Code of Federal Regulations 21CFR600.80: Postmarketing reporting of adverse experience. Available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=600.80> (accessed 18 January 2023).
19. United States Food and Drug Administration (FDA). Pediatric Equity Act PREA. Available at <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea> (accessed 18 January 2023).
20. United States Food and Drug Administration (FDA). Available at Risk Evaluation and Mitigation Strategy: The Food and Drug Administration's Application of Statutory Factors in Determining When a Risk Evaluation and Mitigation Strategy Is Necessary; Guidance for Industry; Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rem-s-fdas-application-statutory-factors-determining-when-rem-s-necessary-guidance-industry> (accessed 18 January 2023).
21. United States Food and Drug Administration (FDA). Postmarketing Requirements and Commitments: Introduction. Available at <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/postmarket-requirements-and-commitments> (accessed 18 January 2023).
22. Ministry of Health Labor and Welfare of Japan (MHLW). Outline of the Law for Partial Revision of the Pharmaceutical Affairs Law (Act No.84 of 2013).. Japan., Editor. 2014, Ministry of Health Labor and Welfare of Japan.Available at: <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/150407-01.pdf> (accessed 20 January 2023).
23. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Good Vigilance Practice Ordinance to be complied by Marketing Authorization Holders., in Notification PFSB/SD Notification No.1202-1. 2013. Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153160.pdf> (accessed 20 July 2022)
24. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA). Information on Japanese Regulatory Affairs: Regulatory Information Task Force (2020). Available at https://www.jpma.or.jp/english/about/pari/eki4q6000000784o-att/2020e_contents.pdf (accessed 19 January 2023).
25. Kondo, H. and K. Masamune, Effectiveness of drug postmarketing all-case surveillance as a safety measure in Japan. Therapeutic advances in drug safety,

2021. **12:** p. 20420986211065215-20420986211065215. doi: 10.1177/20420986211065215.

26. *National Health Surveillance Agency (Anvisa). RDC 406, July 22, 2020. Provides for Good Pharmacovigilance Practices for Registration Holders of Medicinal Products for Human Use, and other provisions.*

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>. Accessed 14 April 2022.

4.3 ARTIGO 3: ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL, UNIÃO EUROPEIA, JAPÃO E ESTADOS UNIDOS

Artigo não submetido. Artigo em fase de tradução para a língua inglesa.

RESUMO

Introdução: Considerada uma etapa imprescindível no desenvolvimento de novos medicamentos, os ensaios clínicos (EC) podem ser conduzidos em diversos países, com diferentes níveis de renda. Historicamente, os ensaios clínicos de Fase I e II estão concentrados nos EUA, Japão e Europa, pois apresentam maiores desafios tecnológicos. O Brasil é o destino preferencial para a realização de EC na América do Sul. Observa-se um aumento de EC com produtos à base de células e genes, consequências do alto investimento nesse setor. **Objetivo:** descrever o arcabouço legal e os EC em desenvolvimento com produtos de terapias avançadas (PTA), no período de janeiro de 2019 a junho de 2022, no Brasil, EUA, Japão e União Europeia (UE). **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo. Os documentos oficiais, como legislação, diretrizes, apresentações e relatórios, sobre PTA foram obtidos nos sítios eletrônicos das agências reguladoras dos países e região da pesquisa. Os bancos de dados utilizados para pesquisa de EC foram o ClinicalTrials.gov e a Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Resultados:** A UE, Brasil e Japão desenvolveram normas específicas para os PTAs. Os EUA utilizaram a regulamentação de produtos biológicos e desde 1998, publica orientações sobre terapias celulares e gênicas para as indústrias e patrocinadores. A distribuição geográfica apresentou os seguintes resultados: os EUA apresentaram maior número de EC cadastrados (n = 430), seguido da UE (n = 163), Japão (n = 68) e Brasil (n = 29). **Conclusão:** Todos os marcos regulatórios para desenvolvimento clínicos avaliados nesse estudo apresentaram considerações regulamentares em consonância com as características desses produtos, de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos administrados. Os países situados em regiões desenvolvidas não somente possuem mais centros de pesquisa como também a capacidade técnica, regulatória e operacional para a realização de ensaios clínicos. Esses fatores justificam a diferença de estudos encontrados nos outros países com o Brasil.

INTRODUÇÃO

Produtos de terapias avançadas (PTAs) são conceitualmente classificados como medicamentos e incluem os produtos de terapia gênica, de terapia celular avançada e de engenharia tecidual. Essa categoria terapêutica, principalmente os produtos de terapias gênicas, em breve poderá fornecer novas opções de tratamento para doenças raras, consideradas sem alternativas terapêuticas. Estima-se que até o ano de 2030 entre 40 e 50 dessas terapias serão autorizadas a comercialização nos Estados Unidos da América (EUA) (1).

Nos anos de 2019, 2020, 2021 havia, respectivamente, 1.066, 1.220 e 2.406 ensaios clínicos (EC) em andamento no mundo com PTA (2,3). Esse aumento no número de EC demonstra a evolução e o avanço científico dessa categoria terapêutica, consequências do alto investimento nesse setor (3).

Apesar de todas as expectativas e dos benefícios dessas terapias, seu uso em humanos apresenta vários desafios, que se inicia com a aprovação do EC. Um desses desafios, comum em todos os programas de desenvolvimento clínico para terapias genéticas, foi a aprovação baseada em EC que envolveram um número relativamente pequeno de pacientes (4). Sabe-se que subgrupos de pacientes podem gerar resultados distintos às terapias médicas; por exemplo um grupo racial ou étnico pode responder diferente do outro. Portanto, a representatividade dos subgrupos (mulheres e homens, grupos raciais e étnicos, faixas etárias) de pacientes podem garantir resultados mais generalizáveis (5). Nos casos em que o PTA é indicado para doença rara, grave e sem opção terapêutica, a participação global nos EC é uma alternativa para aumentar o número de pacientes da amostra e representatividade dos subgrupos.

Considerada uma etapa imprescindível no desenvolvimento de novos medicamentos, os ensaios clínicos podem ser conduzidos em diversos países, com diferentes níveis de renda (6). Historicamente, os ensaios clínicos de Fase I e II estão concentrados nos EUA, Japão e Europa, pois apresentam maiores desafios tecnológicos. Por outro lado, os ensaios de fase III, considerados mais longos e mais caros, são os mais internacionalizados e terceirizados (7). De acordo com os dados do ClinicalTrials, atualmente, o Brasil é o destino preferencial para a realização de EC na América do Sul.

As Boas Práticas Clínicas (BPC) é um padrão internacional de qualidade ética e científica para a concepção, conduta, desempenho, monitoramento, auditoria, registro, análises e relatórios de ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos. As diretrizes de BPC devem sempre ser implementadas e obedecidas em EC (8).

O *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é uma organização internacional que elabora documentos científicos e regulatórios sobre o desenvolvimento de medicamentos para ampla adoção internacional. Em 2016, o ICH publicou o documento *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* com o objetivo de fornecer um padrão unificado para União Europeia (UE), Japão e EUA e facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades reguladoras (AR) nessas jurisdições (9).

A UE, os EUA e o Japão são membros fundadores do ICH e o Brasil atualmente faz parte do seu Comitê Gestor. Portanto, a perspectiva regulatória dessas jurisdições é especialmente influente no desenvolvimento terapêutico mundial.

O objetivo deste estudo foi analisar o arcabouço legal e os EC em desenvolvimento com PTAs, no período de janeiro de 2019 a junho de 2022, no Brasil, EUA, Japão e UE, destacando informações sobre a fase de desenvolvimento do EC, a categoria do produto, o tipo de patrocinador e a área da doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo. Foi realizada busca específica por documentos oficiais sobre medicamentos para uso humano, com foco específico em EC com PTAs, como legislação, diretrizes, apresentações e relatórios, nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil, da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* - EMA), da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EU e da *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão, no período janeiro de 2022 a janeiro de 2023.

Foram selecionados os EC intervencionistas com PTAs e cadastrados entre janeiro de 2019 a dezembro de 2022, usando dois bancos de dados: ClinicalTrials.gov e a Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS). O ClinicalTrials.gov é considerado o maior banco de dados de registro de EC e a ICTRP contempla a pesquisa de dados de 20 registros primários em todo o mundo, incluindo o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBec) do Brasil (10).

As seguintes palavras-chaves foram usadas para as buscas na descrição no título dos ensaios cadastrados nos dois bancos de dados: allogeneic cell, autologous cultured chondrocytes, cDNA, cell Therapy, engineered cell, DNA therapy, gene therapy, gene transfer, genetic therapy, mesenchymal cell, nucleic acid therapy, recombinant DNA, somatic cell, tissue engineered, tissue engineering, regenerative medicine.

Um banco de dados foi gerado no Microsoft Excel (Versão 2209), com as seguintes informações:

- País/região: Brasil, EU, Japão e UE
 - Tipos de PTAs: produtos de terapia gênica, de terapia celular e de engenharia tecidual.
 - Fase de desenvolvimento dos EC: fase 1, 1/2, 2, 2/3 e 3.
 - Tipo do patrocinador: comercial (indústrias farmacêuticas, empresas de biotecnologia) e não comercial (hospitais, universidades, escolas de medicina, instituições/fundações/Instituições Nacionais de Saúde dos EU, Agências Federais).
- O tipo de patrocinador foi conforme a classificação utilizada pelo ClinicalTrials.

- Área da doença: Angiologia/vascular, cardiologia, dermatologia, endocrinologia, erros inatos do metabolismo (EIM), gastroenterologia, ginecologia, hematologia, imunologia, infectologia, oftalmologia, pneumologia, entre outras.

RESULTADOS

REGULAMENTOS E DIRETRIZES DE ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL, NOS ESTADOS UNIDOS, JAPÃO E UNIÃO EUROPEIA

As agências reguladoras do Brasil, dos EUA, do Japão e da UE desenvolveram e implementaram modelos regulatórios para o desenvolvimento de EC com os PTAs (Tabela 1)

Em dezembro de 2018, foi publicada a primeira norma brasileira para realização de EC com PTAs. Essa norma define os procedimentos e os requisitos regulatórios para os ensaios investigacionais com esses produtos em território nacional. No Brasil, a Anvisa é responsável pela aprovação prévia desses ensaios. Esse procedimento regulatório é indispensável também quando se planeja investigar uma nova indicação terapêutica ou uma via de administração diferente para um produto já registrado. A Agência concede autorização para a condução de pesquisas clínicas relativas ao produto, visando avaliar sua segurança clínica, eficácia e atributos de qualidade (11).

Na UE, os EC com PTAs deverão ser conduzidos em conformidade com os princípios e os requisitos éticos estabelecidos no Parlamento Europeu e do Conselho, de acordo com as disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros e à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (12).

A EMA publica diretrizes científicas em consulta com as AR dos Estados Membros da UE. Essas diretrizes refletem uma abordagem harmonizada dos Estados Membros da UE e da Agência sobre como interpretar e aplicar os requisitos para a demonstração de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos nas diretivas comunitárias. Até o momento a EMA publicou 8 (oito) diretrizes direcionadas aos EC com ATMP (Tabela 1). Dessas 8, a *Guideline on clinical trials in small populations* não é específica para ATMP, mas é aplicável em que esses produtos são direcionados a doenças raras.

A Agência americana, FDA, regulamenta os produtos de terapia celular e gênica como medicamentos biológicos e devem cumprir com o Código de Regulamentações Federais 21CFR312.41, que trata de aplicação investigacional de novos medicamentos (13).

A FDA publica documentos de orientação sobre a condução de ensaios clínicos, boas práticas clínicas e proteção de seres humanos. Essas orientações são consideradas recomendações, a menos que requisitos regulamentares ou estatutários específicos sejam citados nelas. Atualmente, no sítio eletrônico da FDA há 10 orientações com informações de EC de terapia celular e genética (Tabela 1).

No Japão, os produtos de medicina regenerativa (produtos à base de genes, celulares e tecidos) são revisados pela PMDA. Os ensaios clínicos que coletam dados para obter aprovação para produtos de medicina regenerativa também são cobertos pela Lei de Dispositivos Médicos e Farmacêuticos (PMD Act) e devem cumprir com as BPC (14). A Agência japonesa disponibiliza documentos do Conselho Científico, bem como Notificações e Avisos Administrativos, que se destinam a ser um material de referência para fornecer informações aos usuários (Tabela 1).

Tabela 1 Lista de regulamentos e guias de ensaios com PTAs

Agência Reguladora	Título do documento	URL
Anvisa	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 506/2021	http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4
	Fluxo de Submissão de Dossiês de Ensaio Clínico de PTA	https://www.reneta.org.br/fluxo-sumissao-pta
	Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho/2007	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32007R1394
EMA	Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials (EMA/CAT/852602/2018).	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf
	Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (EMA/CAT/80183/2014)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
	Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 – corr)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified_en-0.pdf
	Reflection paper on stem cell-based medicinal products	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-stem-cell-based-medicinal-products_en.pdf
	Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products (EMA/CAT/573420/2009)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-clinical-aspects-related-tissue-engineered-products_en.pdf
	Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors (CHMP/GTWP/587488/07)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-quality-non-clinical-clinical-issues-related-development-recombinant-adeno_en.pdf

Agência Reguladora	Título do documento	URL
	Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis (CAT/190186/2012)	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-management-clinical-risks-deriving-insertional-mutagenesis_en.pdf
	Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-xenogeneic-cell-based-medicinal-products_en.pdf
	Guideline on clinical trials in small populations	https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations-scientific-guideline
	CFR Title 21 Part 312, Investigational new drug application (IND)	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312
	Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/studying-multiple-versions-cellular-or-gene-therapy-product-early-phase-clinical-trial
FDA	Human Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-neurodegenerative-diseases
	Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing; Draft Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing
	Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Draft Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products

Agência Reguladora	Título do documento	URL
	Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-rare-diseases
	Human Gene Therapy for Retinal Disorders; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-retinal-disorders
	Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing; Draft Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing
	Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Draft Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products
	Human Gene Therapy for Hemophilia; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-hemophilia
	Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-rare-diseases
	Human Gene Therapy for Retinal Disorders; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-retinal-disorders
	Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions
	Recommendations for Microbial Vectors used for Gene Therapy	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-

		documents/recommendations-microbial-vectors-used-gene-therapy
	Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-allogeneic-pancreatic-islet-cell-products
PMDA	The Regenerative Medicine Promotion Act (the act regarding policy package to provide national citizens regenerative medicine timely and safely). 2013 Act No.13	https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/medical-care/dl/150407-01.pdf
	White-paper for quality and safety for gene therapy products using gene editing technology	https://www.pmda.go.jp/files/000237636.pdf
	Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials (Ministerial Announcement No. 344 of Ministry of Health, Labour, and Welfare in 2015), which was revised as of February 28, 2019, defines protein-based genome editing as gene therapy	https://www.pmda.go.jp/files/000235607.pdf
	Basic principles on Utilization of Registry for Applications PSEHB/PED Notification No. 0323-1 PSEHB/MDED Notification No. 0323-1	https://www.pmda.go.jp/files/000240810.pdf
	Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Gene Therapy Products PSEHB/MDED Notification No.0709-2	https://www.pmda.go.jp/files/000235607.pdf
	Guidelines on Cancer Immunotherapy Development PSEHB/PED Notification No. 0308-1 PSEHB/MDED Notification No.0308-1	https://www.pmda.go.jp/files/000239580.pdf

ENSAIOS CLÍNICOS EM DESENVOLVIMENTO COM PTA NO BRASIL, EUA, JAPÃO, UE E JAPÃO

A estratégia de busca resultou em um total de 849 ensaios. Após a remoção de duplicatas e dos que não eram considerados como PTA, 690 estudos foram selecionados e classificados para classificação de PTA (Figura 1).

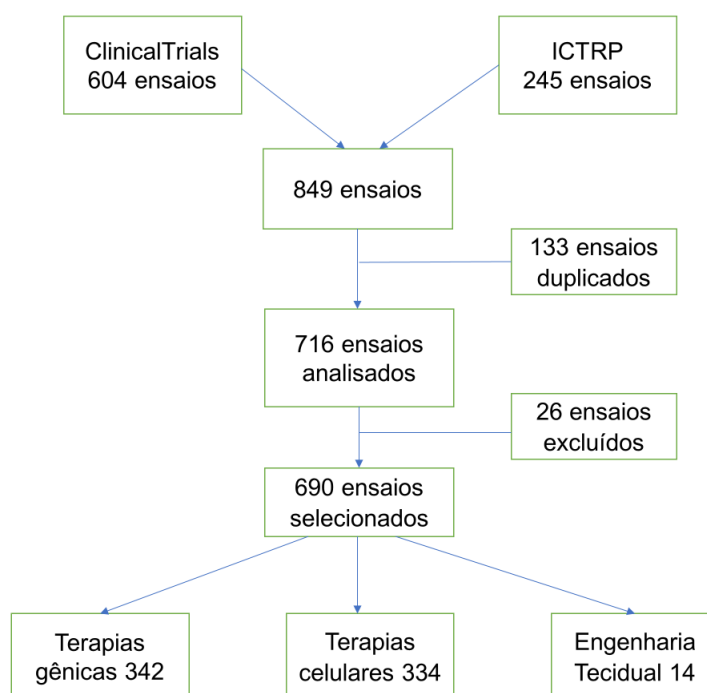


Figura 1 Fluxograma de identificação e seleção de ensaios clínicos.

O fluxograma resume os resultados obtidos em cada etapa do estudo, começando pelas buscas nas bases de dados, remoção dos estudos duplicados, exclusão dos estudos em que o medicamento estudado não era um PTA e, finalmente, a seleção dos estudos da amostra.

Os produtos de terapia gênica estavam presentes em 50% dos ensaios selecionados, seguido da terapia celular (48%) e engenharia tecidual apenas em 2% (Figura 2).

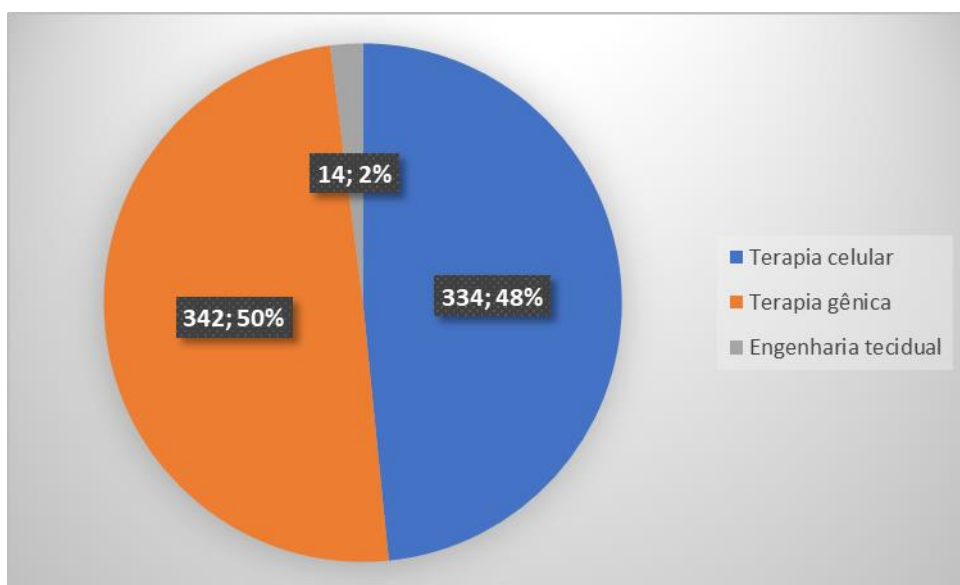


Figura 2 Quantitativo de ensaios por tipo de PTA

Em relação a distribuição geográfica representada na figura 3, os EUA apresentaram maior número de EC cadastrados ($n = 430$), seguido da UE ($n = 163$), Japão ($n = 68$) e Brasil ($n = 29$). Dos 29 EC encontrados no Brasil, 17 eram realizados também na UE, no Japão e nos EUA, 10 estavam localizados apenas em território nacional e os outros 2 estavam localizados em países não participantes desse estudo.

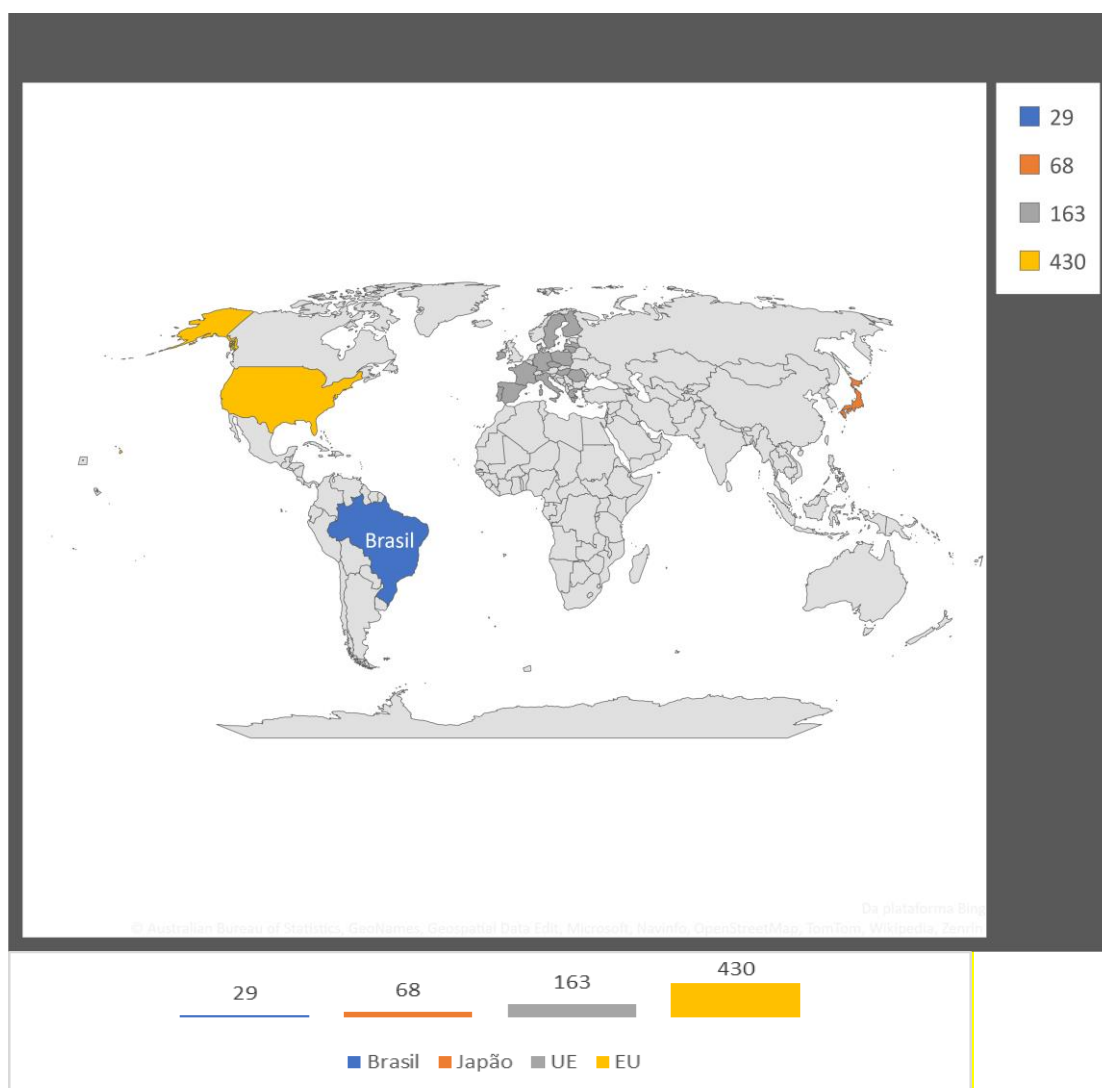


Figura 3 Representação geográfica dos EC analisados

A maioria dos ensaios analisados estavam nos estágios iniciais de desenvolvimento, com 64% dos ensaios em Fase 1 (n=240; 35%) e Fase 1/2 (n=202; 35%), 24% em fase 2 (n=159; 23%) e Fase 2/3 (n=9; 1%) e 12% em Fase 3 (n=80).

Na distribuição de fases por países e região, os EUA e UE apresentaram maior porcentagem de seus EC nas primeiras fases (1 e 1/2), com um total de 72,3% nos EU, 58,3 na EU, 39,7% no Japão e 31,0% no Brasil. Foram encontrados os seguintes resultados para fase 3: 41,4% no Brasil, 19,1% no Japão, 14,7 na UE e apenas 7,2% nos EUA (Figura 4).

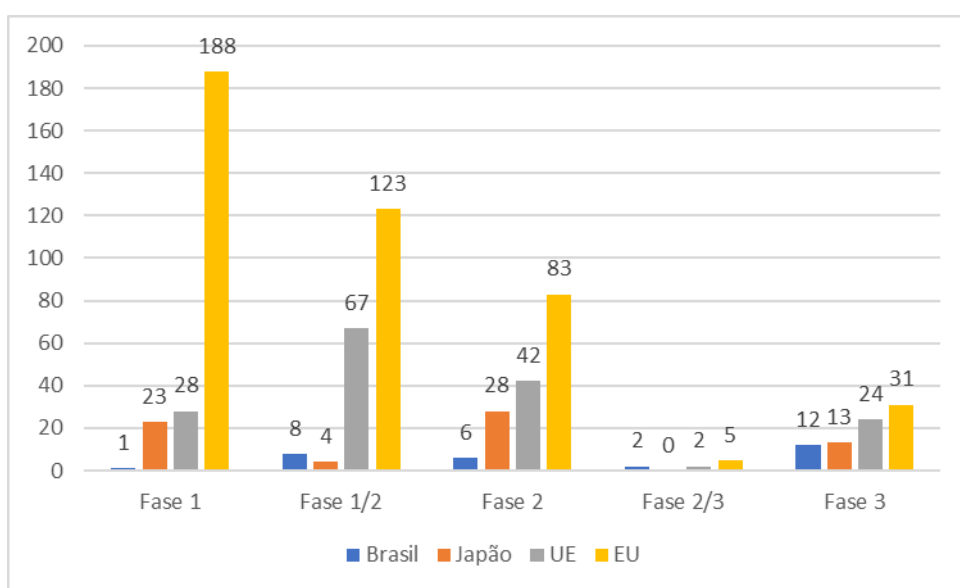


Figura 4 Distribuição das fases e países/região dos EC

Na figura 5, o primeiro gráfico mostra a distribuição dos patrocinadores de ensaios com PTAs entre patrocinadores comerciais (55%) e não comerciais (45%). O segundo gráfico mostra a distribuição dos patrocinadores não comerciais (universidades/escola de medicina, instituições e hospitais. As instituições de pesquisa e tratamento incluem os institutos, fundações e organizações, sem fins lucrativos.

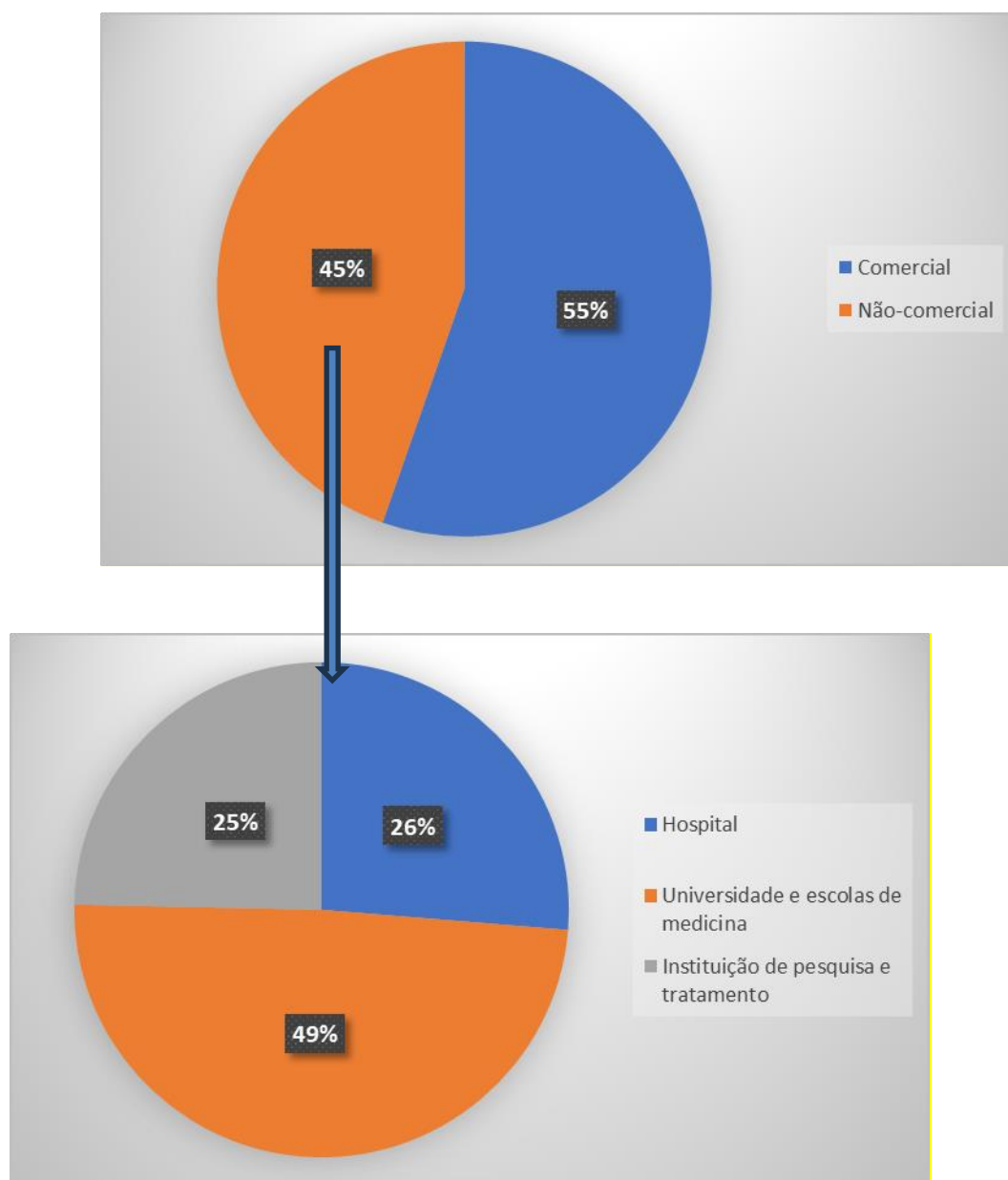


Figura 5: Distribuição dos patrocinadores dos ensaios clínicos com PTA

Ao comparar o tipo de patrocinador e a fase de desenvolvimento, os resultados mostram que os EC com patrocinadores não comerciais estão em maior número nas Fases 1 e 2. Entretanto, na Fase 3 o número de EC com patrocinador comercial 10 vezes maior que o não comercial (Tabela 2).

Tabela 2 Classificação dos ensaios por tipo de patrocinador e fase de desenvolvimento

Tipo de patrocinado	Fase 1	Fase 1/2	Fase 2	Fase 2/3	Fase 3
Comercial	103	133	64	6	73
Não comercial	137	69	95	3	7
Total	240	202	159	9	80

Na avaliação de área da doença alvo e EC, a oncologia representou a maior porcentagem, apresentando 42% dos ensaios analisados. A segunda maior área está representada pelos distúrbios genéticos causados por uma deficiência enzimática, uma molécula transportadora anormal ou qualquer outra proteína anormal, denominados erros inatos do metabolismo (EIM) com 13% dos EC. As áreas de infectologia e neurologia representaram 9% cada uma dos EC. As outras áreas de doenças foram encontradas: hematologia (5%), oftalmologia (4%), ortopedia (4%), cardiologia (3%), gastroenterologia (2%) e outras áreas (8%) (figura 4).

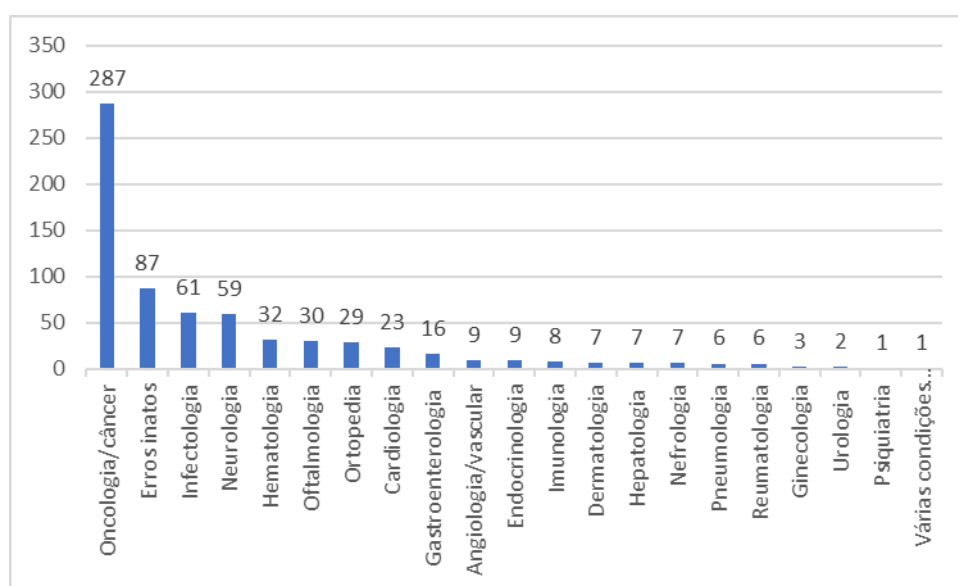


Figura 6 Área da doença e números de EC

Na área da oncologia, foram encontrados EC para os seguintes tipos de câncer: Leucemia/linfoma/mieloma (47%), vários tipos de tumores sólidos (12,5%), sólidos e hematológicos (5,2%), de cérebro (5,2%), de pulmão (4,2%), de pele (3,5%), dentre outros (Tabela 3).

Tabela 3 – Área da doença e nº de ensaios

Área da doença	Doença	Nº de EC	%
Oncologia/câncer			
	Leucemia/linfoma/mieloma	135	47
	Vários tipos de tumores sólidos	36	12,5
	Vários tipos de câncer (sólidos e hematológicos)	15	5,2
	Câncer cerebral	15	5,2
	Câncer de pulmão	12	4,2
	Câncer de pele	10	3,5
	Câncer do sistema gastrointestinal	7	2,4
	Câncer Ginecológico	5	1,7
	Sarcoma	5	1,7
	Câncer Hepático	4	1,4
	Outros tipos de câncer	24	8,4
	Em branco (não especificado)	19	6,6

Dentre os 86 EC com indicação terapêutica para EIM, 85 eram terapias gênicas e apenas um era terapia celular. Nesse caso, a indicação era terapia com células-tronco miogênicas autólogas, para o tratamento de miopatia em doenças mitocondriais.

Na área de infectologia, o número de EC está relacionado ao tratamento com terapias celular e as doenças encontrados foram: COVID 19 (n=51), vários vírus (n=7) e HIV (n=3). Os EC relacionados à área de neurologia envolvem as doenças degenerativas e neurodegenerativa, como doença de Alzheimer, Atrofia Muscular Espinhal (AME), doença de Parkinson/bradicinesia/Atrofia de Múltiplos Sistemas, esclerose múltipla, *doença de Huntington*, *epilepsia*, *dentre outras*.

DISCUSSÃO

A UE, Brasil e Japão desenvolveram normas específicas para os PTAs. Os EU utilizaram a regulamentação de produtos biológicos e desde 1998, publica orientações sobre terapias celulares e gênicas para as indústrias e patrocinadores. Além das normas, as AR publicam documentos técnicos de orientação para esses produtos, inclusive relacionados ao tema EC (tabela 1).

Durante o período de pesquisa foram encontrados 24 documentos técnicos com recomendações para os patrocinadores, relacionadas ao desenvolvimento de EC com PTAs: 9 da EMA, 10 da FDA e 5 da PMDA. Esses documentos destinam-se a ajudar os patrocinadores na concepção de programas de desenvolvimento desses produtos, onde pode haver tamanho limitado da população de estudo e questões viabilidade e segurança, bem como questões relacionadas à interpretabilidade de eficácia.

Importante destacar que desses 24 guias, 11 deles são específicos para os produtos de terapias gênicas. Embora os mesmos princípios se apliquem a outros medicamentos em termos de caracterização farmacodinâmica, farmacocinética, segurança e eficácia, características distintivas desses produtos precisam ser levadas em consideração. Essas características incluem: i) coleta e manuseio do material de origem, ii) extrapolação a partir de dados animais, ii) incerteza sobre a frequência, duração e natureza dos efeitos secundários, iii) incerteza sobre o efeito da imunogenicidade na segurança e eficácia a longo prazo, bem como incerteza sobre o uso de doses repetidas, iii) incerteza sobre transformação maligna (tumorigenicidade), iv) a necessidade de um acompanhamento da eficácia e segurança a longo prazo, com base na atividade biológica prolongada e/ou persistência de células modificadas (15).

Até o momento, a Anvisa não publicou nenhum guia nacional para EC com PTAs. Entretanto, nos documentos Desenvolvimento clínico de Terapia celular e engenharia tecidual e de Terapia gênica, disponibilizado pela Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (RENETA), consta no item desenho clínico: *Para estudos em condições raras, o planejamento de ensaios confirmatórios deve seguir os princípios descritos no Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005) da EMA* (16).

O objetivo da RENETA é auxiliar a Anvisa na avaliação de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos, bem como em processos de monitoramento pós mercado de produtos de terapia avançada. Essa Rede é formada por profissionais com expertise em PTA pertencentes a prestigiadas instituições de ensino, pesquisa e assistência à saúde brasileira (16).

Os resultados encontrados para os tipos de PTAs mostram que o número de EC com produtos de terapia gênica aumentou significativamente. Em um estudo publicado em 2016, realizado para identificar os PTAs em desenvolvimento, pesquisando em bases de dados de EC, encontrou os seguintes resultados: 53,6% dos ensaios eram para terapias celular, 22,8% para produtos de engenharia de tecidos, 22,4% para terapias gênicas e 1,2% para produtos combinados (incorporando um dispositivo médico) (17).

No presente estudo, os produtos de terapia gênica estavam presentes em 50% dos ensaios selecionados, seguido da terapia celular (48%) e engenharia tecidual em 2%. Esse aumento de EC com os produtos de terapia gênica pode ser atribuído à descoberta das terapias anticancerígenas conhecidas como células CAR-T, que são consideradas produtos de terapia gênica (18). Em março de 2020, havia 1.483 terapias com células anticâncer em pesquisa ou no mercado em todo o mundo, com um aumento de 46,7% em comparação com 1.011 em 2019. Entre estas, 858 são terapias com células CAR-T, um aumento de mais de 50% em relação ao trimestre correspondente do ano anterior (19). Embora as constatações sobre a eficácia da terapia com células CAR-T tenham sido a partir de EC envolvendo tumores sólidos, essa terapia tem se mostrado promissora no tratamento de malignidades hematológicas (20).

Na distribuição de fases por países e região, nas fases iniciais (fase 1 e 1/2) os EU são o líder, responsáveis por 311 EC dos 690 ensaios analisados, seguido da UE com 95 e Japão com 27 e o Brasil com 2. Essas fases iniciais de EC demandam mais investimentos. Além disso, os países situados em regiões desenvolvidas não somente possuem mais centros de pesquisa como também a capacidade técnica, regulatória e operacional para a realização de ensaios clínicos (8). Na fase 3, o cenário muda e do total de 29 EC encontrados no Brasil, 12 (41,4%) estão na fase 3 e do total de 430 EC dos EU, 31 (7,2%) estão nessa fase. Esse resultado pode ser atribuído ao fato de 11 desses ensaios serem de patrocinadores comercial que geralmente estão mais presentes nos ensaios de fase 3.

A relação entre o número de EC e tipo de patrocinador encontrada no presente estudo, mostra que o cenário tem mudado (45% não comercial, 55% comercial). Em estudo anterior, foi encontrado maior porcentagem para os patrocinadores não comerciais (73%) em maior porcentagem (17). A amostra coletada pela Alliance for Regenerative Medicine dos ensaios realizados mundialmente, no primeiro trimestre de 2023, a relação entre patrocinadores comerciais (indústria, n=813) e não comercial (não indústria, n=874) foi de 48,2% e 51,2%, respectivamente.

Não houve diferença significativa no número de ensaios para patrocinadores comerciais e não comerciais nas fases 1, 1/2, 2 e 2/3 na amostra estudada. Entretanto, o valor encontrado para patrocinadores comerciais (n=73) na fase 3 é dez vezes maior que dos patrocinadores não comerciais (n=3) nessa fase. Essa diferença pode estar relacionada ao orçamento limitado dos patrocinadores não comerciais, haja vista que a fase 3 costuma ter um custo elevado. Também há a possibilidade que produtos desenvolvidos por patrocinadores não comerciais podem ter sido transferidos para uma indústria farmacêutica, para posteriormente, obter autorização de comercialização (17).

Curiosamente, os dados do primeiro trimestre de 2023, publicados pela Alliance for Regenerative Medicine, dos ensaios clínicos globais no setor de terapia celular e gênica apresentou um resultado semelhante ao encontrado na amostra do presente estudo. Na avaliação de ensaios de fase 3, o número de EC foram de dez vezes mais para os patrocinadores comerciais (n=81) quando comparados aos não comerciais (n=8) (21).

Embora essas terapias estejam em desenvolvimento para tratar diversas doenças, a oncologia continua sendo a terapêutica dominante, assim como dois estudos realizados anteriormente, em 2012 e 2016 (22, 23).

Alguns autores citam que os EIMs lideram o caminho das terapias gênicas (24). No presente estudo, os EIM apareceram em 2º lugar e em sua maioria tinham a terapia gênica como intervenção. Nesse contexto, um único tratamento que ofereça terapia permanente e eficaz para os EIM poderá em breve ser realizado através dessas terapias (25).

CONCLUSÃO

Todos os marcos regulatórios para desenvolvimento clínico avaliados nesse estudo apresentaram considerações regulamentares em consonância com as características desses produtos, de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos administrados. Conforme discutido, os EU, Japão e UE regulamentam esses produtos anteriormente ao desenvolvimento do processo regulatório de PTA no Brasil. Com isso, a UE teve seu primeiro PTA autorizado em 2009, os Estados Unidos em 2010, o Japão em 2007 e o Brasil em 2020.

A publicação da norma de EC com PTA no Brasil foi um marco inicial ao processo regulatório e permitiu que o país fosse visto como um possível candidato à realização desses estudos. Outro ponto que merece destaque na regulamentação brasileira envolve o critério de análise prioritária nas petições de autorização de comercialização para os PTA que realizem os ensaios clínicos de fase I ou II no território brasileiro, o que poderá impulsionar a realização desses estudos no país.

Atualmente, há mais de 40 EC com PTA experimentais sendo realizados no Brasil, incluindo um de fase 1 com produto de terapia gênica, chamado CAR-T, que está sendo desenvolvido por pesquisadores brasileiros, para tratamento de câncer hematológicos. Portanto, passada a fase inicial de consolidação do marco regulatório no Brasil, nesse momento, a exemplo do que foi desenvolvido pelas outras AR estudadas, faz-se necessário o desenvolvimento de guias nacionais para o desenvolvimento de EC no país.

Os resultados mostram que a cada vez mais esses produtos estão sendo objetos de EC com patrocinadores comerciais, dada a expectativa do valor comercial que esses produtos podem alcançar quando recebem a autorização de comercialização.

A inovação e a complexidade dos PTAs requerem mecanismos que sejam também inovadores nas abordagens para avaliar e controlar riscos e benefícios em sistemas regulatórios eficientes. Neste contexto, pode ser estratégico adotar o compartilhamento de informações entre as principais agências reguladoras internacionais no que diz respeito aos resultados dos EC, com base na avaliação de riscos.

REFERÊNCIAS

1. DeMartino P, Haag MB, Hersh AR, Caughey AB, Roth JA. A Budget Impact Analysis of Gene Therapy for Sickle Cell Disease: The Medicaid Perspective. *JAMA Pediatrics*. 1º de junho de 2021;175(6):617–23.
2. ARM Annual Report & Sector Year in Review: 2019 [Internet]. Belgium: Alliance for Regenerative Medicine; 2019 [citado 1º de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://alliancerm.org/sector-report/2019-annual-report/>
3. Regenerative Medicine: Disrupting the Status Quo. 2021. [Internet]. Belgium: Alliance for Regenerative Medicine.; 2021 [citado 1º de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://alliancerm.org/sector-report/2021-annual-report/>
4. High KA. Turning genes into medicines—what have we learned from gene therapy drug development in the past decade? *Nature Communications*. 16 de novembro de 2020;11(1):5821.
5. Clark LT, Watkins L, Piña IL, Elmer M, Akinboboye O, Gorham M, et al. Increasing Diversity in Clinical Trials: Overcoming Critical Barriers. *Current Problems in Cardiology*. 1º de maio de 2019;44(5):148–72.
6. Weigmann K. The ethics of global clinical trials: In developing countries, participation in clinical trials is sometimes the only way to access medical treatment. What should be done to avoid exploitation of disadvantaged populations? *EMBO Rep*. 2015 May;16(5):566-70. doi: 10.15252/embr.201540398. Epub 7. PMID: 25851646; PMCID: PMC4428044. *EMBO reports*. 7 de abril de 2023;16(5):566–70.
7. Ricardo Eccard da Silva¹, Angélica Amorim Amato, Dirce Bellezi Guilhem, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. *International Journal of Clinical Trials*. 3(1):1–8.
8. Pieterse H, Diamant Z. Good clinical practice in clinical interventional studies. *European Clinical Respiratory Journal*. 1º de janeiro de 2014;1(1):26422.
9. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).; 2016. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.

10. Negoro T, Okura H, Maehata M, Hayashi S, Yoshida S, Takada N, et al. Trends in clinical trials for stroke by cell therapy: data mining ClinicalTrials.gov and the ICTRP portal site. *npj Regenerative Medicine*. 6 de novembro de 2019;4(1):20.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 506, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. [Internet]. maio 31, 2021. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/451286>
12. European Union. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) Nº 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) Nº 726/2004. nov 13, 2007. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:en:PDF>
13. United States Food and Drug Administration (FDA). CFR – Code of Federal Regulations 21CFR312. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312>
14. Azuma, K. Regulatory Landscape of Regenerative Medicine in Japan. *Curr Stem Cell Rep* **1**, 118–128 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40778-015-0012-6>
15. European Medicine Agency (EMA). EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr Committee for Advanced Therapies (CAT) Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. 12 November 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified_en-0.pdf.
16. Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas (Reneta). Documentos da Rede. 2022. Disponível em: <https://www.reneta.org.br/>.
17. Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of market access & health policy*, 4, 10.3402/jmahp.v4.31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
18. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584158/> doi: 10.1007/978-3-030-94353-0_37

19. Lin, H., Cheng, J., Mu, W., Zhou, J., & Zhu, L. (2021). Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. *Frontiers in immunology*, 12, 744823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823>
20. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, Dmello C, Gangadaran P, Ahn BC. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:925985. doi: 10.3389/fimmu.2022.925985
21. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical Trials Regular Report 2023 Q1: [Methodology Update](#). 2023. [Internet]. Belgium. [citado 1º de dezembro de 2023]. Disponível em: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2023/08/Clinical-Trials-Regular-Report-2023-Q1-20230720-002.pdf>
22. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Risk of discontinuation of Advanced Therapy Medicinal Products clinical trials. *Journal of Market Access & Health Policy*. 1º de janeiro de 2016;4(1):32232.
23. Maciulaitis, R., D'Apote, L., Buchanan, A., Pioppo, L., & Schneider, C. K. (2012). Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 20(3), 479–482. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.13>
24. Bijarnia-Mahay S, Kapoor S. Modalidades de teste para erros inatos do metabolismo - O que um clínico precisa saber? *Pediatr Indiano*. 2019 de setembro de 15; 56(9):757-766. PMID: 31638009.
25. Schneller JL, Lee CM, Bao G, Venditti CP. Genome editing for inborn errors of metabolism: advancing towards the clinic. *BMC Med*. 2017 Feb 27;15(1):43. doi: 10.1186/s12916-017-0798-4. PMID: 28238287; PMCID: PMC5327528.

4.4 ARTIGO 4: ACESSO A PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL

Artigo não submetido. Artigo em fase de tradução para a língua inglesa.

RESUMO

Introdução: O acesso a medicamentos faz parte do direito à saúde, previsto na Constituição Federal brasileira. Os produtos de terapias avançadas (PTAs) são medicamentos inovadores e de alto custo. No Brasil, a Anvisa é responsável pelo registro e participa do processo de precificação de medicamentos, incluindo os PTAs. A indicação para doenças raras, sem alternativas terapêuticas e condições seriamente debilitantes, somadas ao seu custo elevado, têm levado os pacientes a recorrer ao Poder Judiciário para a obtenção desses medicamentos no país. **Objetivo:** Avaliar o impacto da autorização de comercialização no preço e no acesso dos produtos de terapias avançadas no Brasil. **Métodos:** Estudo exploratório realizado por meio de procedimentos de pesquisa documental e pesquisa bibliográfica. **Resultados:** A Anvisa autorizou a comercialização de 5 PTAs da categoria produtos de terapia gênica. Desses 5 produtos registrados, para 2 o registro teve impacto na redução do preço e para os outros 3 produtos não foi possível analisar esse impacto. Na questão do acesso após o registro, um produto foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), dois tiveram decisões judiciais favoráveis ao fornecimento para o paciente e dois não foram encontrados processos de judicialização. **Conclusão:** O tripé formado pelo arcabouço legal de registro, a precificação e incorporação no sistema de saúde no Brasil são muito importantes para o acesso aos produtos de terapias avançadas.

INTRODUÇÃO

Os produtos de terapias avançadas são medicamentos inovadores que abrangem os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os produtos de terapia gênica (1). Espera-se que essas terapias tragam benefícios para a saúde, principalmente para as doenças raras, sem alternativas terapêuticas e condições seriamente debilitantes (2).

Apesar de todas as expectativas otimistas no que se refere ao uso dessas terapias, ainda há incertezas quanto à eficácia e segurança duradouras (3). Além disso, fatores como a complexidade na fabricação decorrente do uso de processos biotecnológicos, desenvolvimento de ensaios clínicos para doenças de baixa prevalência, em que não se conhece sua história natural, gestão de risco e estudos pós-comercialização, levam ao alto custo desses produtos. Se por um lado os preços elevados podem incentivar o investimento e desenvolvimento dessas terapias, por outro limitam o acesso para os pacientes, devido ao impacto orçamentário para pagadores públicos e privados (4). Portanto, as questões de garantia de acesso versus custos desses medicamentos têm se tornado frequentes em todo mundo.

O acesso a medicamentos no Brasil faz parte do direito à saúde, previsto na Constituição Federal. Entretanto, a garantia desse acesso depende diretamente do cenário econômico, político e social do país (5). Nos casos em que esse acesso é negado, o cidadão poderá contar com a intervenção do Poder Judiciário para garantir seus direitos, através da judicialização.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) no Brasil tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS), bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (6).

Em 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a primeira norma sobre autorização de comercialização de produtos de terapias avançadas no Brasil (1). Esse marco regulatório tem um papel fundamental no acesso a terapias seguras e eficazes por meio do estabelecimento de ações de regulação sanitária. Entretanto, o alto preço de comercialização ainda é um desafio para o acesso a essas terapias.

No Brasil, a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, do Conselho de Governo, é responsável por definir as diretrizes e procedimentos relativos à regulação econômica do mercado de medicamentos (7). A Anvisa atua como Secretaria-Executiva da CMED e tem um papel fundamental no processo de precificação de medicamentos no país, prestando apoio técnico, jurídico e administrativo à essa Câmara. Nesse sentido, para o cálculo do preço de produtos novos e novas apresentações, a CMED utiliza as informações fornecidas à Anvisa por ocasião do pedido de registro ou de sua renovação.

Tendo em vista a especificidade dos produtos de terapia avançada, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da autorização de comercialização no preço e no acesso dos produtos de terapias avançadas no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório realizado por meio de procedimentos de pesquisa documental e pesquisa bibliográfica. Foi realizada busca específica por casos de judicialização da saúde, em que pacientes buscaram o Poder Judiciário para custeio de produtos de terapias avançadas.

Os dados referentes aos casos de judicialização de produtos de terapias avançadas foram coletados a partir de três bases: i) plataformas particulares de Direito, que reúnem informações da justiça brasileira; ii) Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação da Controladoria-Geral da União; iii) portais dos Tribunais brasileiros.

Na primeira etapa, foi realizada consulta direcionada ao MS solicitando os dados das aquisições realizadas para o atendimento de demandas judiciais nos anos entre 2017 e 2022.

Posteriormente, foi realizada busca nas plataformas de processos no tema jurisprudência, utilizando a nomenclatura do componente ativo e o nome comercial dos produtos de terapias avançadas que receberam autorização de comercialização. A partir dos processos encontrados, foram selecionados aqueles que tinham data de decisão anterior ao registro na Anvisa e a consulta do seu teor foi feita no respectivo tribunal. Os preços citados nesses processos foram comparados com o preço aprovado no país após o registro.

RESULTADOS

Até o momento a Anvisa autorizou a comercialização de 5 produtos de terapias avançadas da categoria produtos de terapia gênica. Desses cinco produtos, três têm indicação para área de oncologia e os outros dois são indicados para doenças raras (Tabela 1).

Tabela 1 - Produtos registrados na Anvisa até dezembro/2023

Nome do produto (Componente ativo)	Indicação aprovada	Data do Registro	Preço aprovado em reais (8)
Luxturna (voretigene neparvoveque)	Pacientes adultos e pediátricos (> 4 anos) com distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 e com suficientes células retinianas viáveis	06/08/20	2.414.444,13
Zolgensma (onasemnogene abeparvoveque)	Pacientes pediátricos abaixo de 2 anos com atrofia muscular espinhal (AME), com mutações bialélicas do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME do tipo I; OU mutações bialélicas do gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2	17/08/20	7.600.207,96
Kymriah (tisagenlecleucel)	Pacientes pediátricos e adultos jovens (até 25 anos de idade) com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B, refratária ou a partir da segunda recidiva e pacientes adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.	23/02/22	1.756.346,30
Carvykti (citacabtageno autoleucel)	Tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário, que tenham anteriormente recebido um inibidor de proteassoma (PI), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo anti-CD38	31/03/22	2.539.036,07

Yescarta (axicabtageno ciloleucel)	Tratamento de: Linfoma de grandes células B Pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau e LDGCB surgindo de linfoma folicular. Linfoma Folicular: Pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.	25/10/22	1.762.452,86
--	--	----------	--------------

VORETIGENO NEPARVOVEQUE

O Luxturna® (voretigeno neparvoveque) foi o primeiro produto de terapia gênica registrado no Brasil, indicado para tratar a distrofia hereditária da retina, uma doença rara. Ele foi desenvolvido por meio de engenharia genética e consiste em um vírus modificado no qual foi inserida uma cópia do gene humano RPE65. Este gene é responsável pela produção de uma enzima essencial para o funcionamento normal da retina (9).

Para esse produto foram encontrados dois processos anteriores ao registro e apenas em um constava o valor. Nesse caso, tratava-se de um agravo de instrumento julgado em 02/06/2020, que foi improvido com a argumentação de que o custo das 02 (duas) caixas do produto chegava ao valor de EUR 748.508,00, bem como não estarem suficientemente claros os reais benefícios a longo prazo do medicamento. Na época esse produto tinha autorização na FDA e na EMA e o improvimento foi baseado em que as informações das supracitadas agências de regulação, que embora atestaram ter existido melhorias significativas no grupo de pacientes que receberam a terapia, deixaram dúvidas acerca de sua eficácia (10).

A primeira precificação encontrada após o registro para esse produto foi em dezembro de 2020 e o valor da unidade (uma caixa) era R\$ 1.930.768,81 (11). Então, o tratamento completo com duas caixas custava R\$ 3.861.536. Convertendo esse valor para euros com base no câmbio de dezembro do 2020, o valor encontrado foi

de aproximadamente EUR 605.000,00. Nesse caso, após o registro, o preço do produto teve uma redução expressiva comparado com o valor informado no agravo de instrumento supracitado (12).

Em consulta realizada na Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação do Governo Federal, foi encontrada uma compra homologada em cumprimento a decisão judicial de R\$ 3.744.439,42, em 07/03/21. De acordo com a tabela disponibilizada pela CMED no portal da Anvisa, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) para esse produto é de R\$ 1.894.614,31 (para cada unidade), totalizando R\$ 3.789.228,62 para duas unidades).

ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

O Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) é uma terapia gênica utilizada no tratamento da atrofia muscular espinhal (AME), uma condição rara e grave causada por mutações no gene que codifica a proteína SMN (survival motor neuron). Essa proteína é essencial para a sobrevivência dos neurônios motores, que desempenham um papel crucial no controle do movimento muscular. Aprovado pela Anvisa, o Zolgensma® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com AME do tipo 1, com até 2 anos de idade (13).

Em processos anteriores à autorização de comercialização na Anvisa consta o “custo atual aproximado de dois milhões de dólares por paciente” (equivalente a aproximadamente 12 milhões de reais no câmbio da época) (14).

Nesses processos foram encontradas decisões favoráveis e desfavoráveis ao fornecimento do Zolgensma®. As decisões desfavoráveis tinham como argumentos a ausência de registro do fármaco perante a Anvisa, seu alto custo e existência de outro medicamento (Spiranza®), com a mesma indicação terapêutica em bula. Já as decisões favoráveis consideravam que apesar do custo elevado, o medicamento pleiteado é de dose única e apresenta o melhor custo-benefício quanto comparado ao medicamento Spinraza, disponibilizado pelo SUS, cuja dose custava aproximadamente R\$ 364.000,00, que é de uso contínuo por toda a vida do paciente portador de AME e necessitará receber 1 dose a cada 4 meses pelo resto da vida.

Em 02/12/2020, foi publicado pela CMED o primeiro preço para esse produto no país. O valor foi R\$ 2.878.906,14 e referia-se ao preço de fábrica, que é o preço máximo de venda que deve ser praticado pelas empresas produtoras, importadoras

ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais, clínicas e para os governos (quando não aplicável o PMVG) (12). Entretanto, a detentora do registro solicitou reconsideração desse preço e o valor atual aprovado é de R\$ 7.600.207,96 e o PMVG com alíquota zero de ICMS é R\$ 5.963.883,19 (12). De acordo com dois processos de compra do Departamento de Logística em Saúde do MS, o valor unitário para esse produto é de R\$ 5.647.616,65 (15).

TISAGENLECLEUCEL

O Kymriah® (tisagenlecleucel) foi o primeiro registro sanitário no Brasil de um produto de terapia gênica que utiliza as chamadas "células CAR-T" (células T de receptores de antígenos quiméricos). Essa terapia é uma forma inovadora de imunoterapia personalizada contra o câncer, na qual as células imunes dos próprios pacientes são coletadas e geneticamente modificadas (16).

Em um agravo de instrumento, de 15/12/2021, anterior ao registro desse medicamento, interposto pelo Estado de Santa Catarina, contra decisão que determinou que fossem obrigados a custear, em favor da parte autora, a realização do tratamento em país estrangeiro. O valor solicitado nesse caso era de R\$ 5 milhões de reais para o tratamento, bem como todas suas despesas, e de sua acompanhante, relacionadas ao transporte, alimentação e estadia durante o tratamento no exterior. Em decisão monocrática, foi deferido o pedido do referido Estado, considerando o caráter experimental do tratamento, bem como seu altíssimo custo (14).

Após essa deliberação unipessoal, a Anvisa deferiu o pedido de registro do Kymriah. Posteriormente essa aprovação, em Acórdão do supracitado agravo de instrumento, decidiu-se, por unanimidade, dar provimento ao agravo de instrumento. Em seu voto, o relator destacou o parecer desfavorável, emitido pelo Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário (NatJus) Nacional, pois os estudos que embasam essa terapia não incluíram pacientes da faixa etária do impetrante. Alegou ainda a ausência de prova de aceite em instituição médica estrangeira de referência e ao preço módico. Assim, foi negado ao paciente o acesso ao referido medicamento.

Foram encontrados dois processos ajuizados por pacientes, pleiteando a concessão de tutela antecipada de urgência visando obrigar a ré (plano de saúde) a dar integral cobertura ao tratamento prescrito com o medicamento Tisagenlecleucel, aprovado pela Anvisa, nos termos da prescrição médica. Para esses dois processos

foi concedida a tutela antecipada e determinado que a ré cobrisse integralmente o tratamento prescrito com o medicamento, a fim de garantir o direito fundamental à vida e à saúde da parte (17) .

CILTACABTAGENO AUTOLEUCEL

O Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel) é um produto de terapia gênica à base de células modificadas geneticamente, indicado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (18).

Não foi possível avaliar o impacto da autorização de comercialização no preço e no acesso desse produto, pois não foram encontrados processos de judicialização para esse produto.

AXICABTAGENO CILOLEUCEL

Yescarta® (axicabtageno ciloleucel), Yescarta® (axicabtagene ciloleucel). O produto, do laboratório Kite, uma empresa do grupo Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil, é destinado ao tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Grandes Células B (LDGCB), recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (19).

Não foi possível avaliar o impacto da autorização de comercialização no preço e no acesso desse produto, pois não foram encontrados processos de judicialização para esse produto.

DISCUSSÃO

A autorização de comercialização de produtos de terapias avançadas no país tem como principal objetivo garantir o acesso de produtos com qualidade, segurança e eficácia. Entretanto, o preço alto dessas terapias torna-se praticamente inviável para população custear esses tratamentos. Além disso, a administração em geral deve ser realizada em centro de tratamento (hospital especializado) e/ou centro cirúrgico sob condições assépticas controladas, o que gera mais custos ao tratamento.

Após a precificação do medicamento Luxturna® (voretigeno neparvoveque), o preço do produto teve uma redução expressiva quando comparado com o valor informado no agravo de instrumento supracitado, de EUR 748.508,00 para aproximadamente EUR 605.000,00.

Em pesquisa no STF (Superior Tribunal Federal), foi encontrada uma reclamação constitucional, com pedido liminar, ajuizada pelo Município de Ribeirão Preto contra decisão do Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, que condenou o referido ente público, em conjunto com o Estado de São Paulo, ao fornecimento do medicamento voretigeno neparvoveque (Luxturna), a particular portador de distrofia retiniana. Em sua defesa, o Município alega haver lesão à saúde pública e à ordem econômica e social ante os impactos financeiros de elevadíssima monta, de cerca de R\$ 4.054.936,44 (quatro milhões e cinquenta e quatro mil novecentos e trinta e seis reais e quarenta e quatro centavos). Declara ainda que tratamento médico de alto custo deve ser financiado pela União, sobretudo considerando que esse medicamento não está incorporado na lista do SUS, razão pela qual ausente a responsabilidade do Município de Ribeirão Preto pelo custeio do tratamento. O caso em tela ocorreu após o registro do produto na Anvisa e o STF julgou procedente a reclamação e determinou a inclusão da União no polo passivo da demanda.

Ao comparar os valores solicitados nos processos de judicialização antes da autorização de comercialização, constata-se que para o Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) a precificação após a autorização de comercialização permitiu um decréscimo do preço solicitado nos processos de judicialização anteriores à autorização. Atualmente o preço estipulado nos contratos do MS equivale a aproximadamente US\$ 1,1 milhões, representando uma economia de US\$ 1 milhão por tratamento/paciente.

Para o produto Kymriah® (tisagenlecleucel) não foi possível avaliar o impacto de registro no preço, pois o processo interposto era para tratamento fora do Brasil e incluía outras despesas.

Os processos de judicialização encontrados para o produto Kymriah® (tisagenlecleucel), após o registro na Anvisa, tiveram como impetrantes planos de saúde, em que se solicitava a suspensão da obrigação imposta de fornecimento do medicamento Tisagenlecleucel. Em um desses processos o impetrante (plano de saúde) alegou que o orçamento para a realização do tratamento em discussão alcança o patamar de R\$ 2.836.903,42 (dois milhões, oitocentos e trinta e seis mil, novecentos e três reais e quarenta e dois centavos) e que o seu fornecimento com o referido custo coloca em prejuízo todo o restante da carteira de beneficiários da Operadora, comprometendo a continuidade de sua prestação de serviços.

No caso em tela, foi negado o provimento para o pedido do impetrante (plano de saúde). Em apertada síntese, essa decisão foi baseada na aprovação do produto na Anvisa e nos dizeres de bula desse medicamento que estabelece seu uso para tratar Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA de células B) e Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (doença do litisconsorte) nos casos em que o tratamento anterior não funcionou (refratário) ou em que a doença retornou, apesar dos tratamentos anteriores (recidiva), exatamente o quadro do autor (17). Para esse caso, o registro na Anvisa pode ter corroborado para decisão de fornecimento do produto para o paciente.

Diante da questão de acesso desses produtos, importante ressaltar o papel fundamental da incorporação desses produtos no SUS. Entretanto, para um medicamento ser incorporado, além das exigências de eficácia, segurança e qualidade previstas no registro, essa tecnologia deve ser também mais vantajosa (custo-efetividade) do que as alternativas já disponibilizadas no sistema de saúde.

Em relação às demandas de incorporação de tecnologia pelo SUS, até outubro de 2023, dos cinco produtos registrados no país, dois produtos foram demandados para avaliação, mas apenas o Zolgensma foi incorporado

Em 07/12/2022, a CONITEC recomendou a incorporação desse medicamento para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com AME do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo MS e com um Acordo de Compartilhamento de Risco. A proposta é que o compartilhamento de risco tenha o seguinte desenho: i) acompanhamento dos

pacientes em instituição (ões) escolhida (s) pelo MS e treinada(s) pela Novartis; ii) após a infusão serão medidos os seguintes desfechos: morte ou necessidade de ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença; iii) na ocorrência de qualquer um dos desfechos mencionados, as parcelas de pagamento faltantes serão canceladas (20).

Esse Acordo envolve o pagamento parcelado, vinculado ao desempenho da terapia. A proposta final recomendada consiste no pagamento parcelado ao longo de 5 anos, com 20% do valor do medicamento sendo divididos anualmente. A empresa só receberá essas parcelas após o primeiro ano da infusão, desde que a criança alcance os marcos motores necessários e mantenha esse progresso até o final do quarto e quinto ano (20). Esse modelo considerado inovador no país, foi baseado na incerteza dos benefícios a longo prazo e da segurança do medicamento, bem como do impacto econômico no sistema de saúde.

Houve também solicitação de incorporação para o produto Luxturna. Entretanto, a Conitec deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS. Para essa Comissão, mesmo com o novo preço proposto pelo fabricante (R\$ 1.608.946 por injeção), a incorporação da tecnologia com os indicadores de eficiência apresentados e estimativa de impacto orçamentário vultoso não contribuiria para a sustentabilidade do SUS e viabilidade de oferta da tecnologia (21).

A judicialização da saúde é um recurso para acesso de medicamentos. Entretanto, essa ferramenta sozinha não garante que toda demanda será atendida, pois em 22/05/2019, STF já decidiu que o Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamento experimental ou sem registro na Anvisa, salvo em casos excepcionais. Para haver excepcionalidade devem ser *preenchidos os três requisitos: (i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras); (ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e (iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil* (22).

No caso da concessão dos medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS, o Superior Tribunal de Justiça (STJ) determinou a presença cumulativa dos seguintes requisitos: i) Comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado expedido por médico que assiste o paciente, da imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS; ii) incapacidade

financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito; iii) existência de registro do medicamento na ANVISA, observados os usos autorizados pela agência” (23).

Quanto ao papel da Anvisa nesse processo, é importante falar que a Agência vem desenvolvendo um marco regulatório para produtos de terapias avançadas. Atualmente, o arcabouço legal para esses produtos é formado por três normas, que dispõem: i) sobre a adoção de boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, ii) que estabelece regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, iii) sobre o registro de produto de terapia avançada (24).

Como forma de agilizar a disponibilização desses produtos no Brasil, a regulamentação estabelece que a Anvisa terá 120 (cento e vinte) dias para se manifestar na petição de registro de produto de terapia avançada categorizada como prioritária. Na categoria ordinária esse prazo aumenta para 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias.

Para ser classificada como prioritária a petição de registro de produto de terapia avançada deve ser enquadrada em um ou mais dos seguintes critérios: I- ser utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, para emergências em saúde pública ou em condições sérias debilitantes e nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível; II - ter nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinado à população pediátrica; e III- ter tido a condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional (25).

Outra situação para disponibilizar esses produtos é que, excepcionalmente, a Anvisa pode conceder registro de produto de terapia avançada que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica desde que o produto do requerente cumpra todos os requisitos previstos na regulamentação. Nesses casos, o detentor do registro de produto de terapia avançada deverá cumprir as condições impostas por meio de Termo de compromisso e o produto será monitorado anualmente, mediante apresentação de relatório de avaliação (25).

Até o momento, os cinco produtos de terapias avançadas registrados no país deverão complementar dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica. Essa especificidade prevista na regulamentação de registro impacta diretamente na avaliação do preço desses produtos. Aplicar os conceitos da Resolução CMED nº2/2004, de quase vinte anos atrás, somados a limitação de evidência clínica, dificulta a análise de estudos de farmacoeconomia. Entretanto, levando em conta a relevância

desses produtos no mercado brasileiro, o Comitê Técnico-Executivo da CMED decidiu classificar esses produtos como Casos Omissos e conceder preço provisório (8).

CONCLUSÃO

Dos 5 produtos analisados, para 2 o registro teve impacto na redução do preço e para os outros 3 produtos não foi possível analisar esse impacto, pois para um produto não havia valor do medicamento no processo e os outros 2 não houve processos judiciais anteriores ao registro sanitário.

Na questão do acesso após o registro, um produto foi incorporado ao SUS, dois tiveram decisões judiciais favoráveis e dois não foram encontrados processos de judicialização.

O tripé formado pelo arcabouço legal de registro, a precificação e incorporação no SUS são de suma importância para o acesso aos produtos de terapias avançadas.

Os PTAs representam um avanço notável na medicina e tem o potencial de tratar doenças raras e hereditárias, oferecendo novas esperanças para pacientes e suas famílias. Ademais, a abordagem promissora desses produtos no tratamento de certos tipos de cânceres representa um passo significativo na busca por terapias mais eficazes e personalizadas para pacientes que enfrentam essa condição desafiadora.

A aprovação de incorporação de uma terapia para AME, uma doença genética rara e frequentemente fatal, no SUS, mediante um acordo de acesso gerenciado foi um avanço. Entretanto, não há como avaliar no momento se o alto impacto orçamentário (R\$ 1.966.022.058 para atender uma média de 410 pacientes ao final de 5 anos) dessa terapia irá afetar a incorporação de outras tecnologias ao passo que os recursos governamentais são cada vez mais escassos.

O sistema de saúde do Brasil deverá se preocupar em desenvolver estratégias de compartilhamento de riscos com base nos resultados de eficácia a fim de evitar o aumento da judicialização devido ao crescente surgimento de novas terapias nos próximos anos.

Além disso, é importante o financiamento de pesquisas nacionais, a exemplo da desenvolvida por pesquisadores brasileiros da Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), em parceria com o Instituto Butantan, que iniciou um ensaio clínico no Brasil com medicamento especial à base de células geneticamente

modificadas, as chamadas “células CAR-T”. Essa pesquisa representa um avanço no tratamento contra o câncer hematológico (no sangue) e tem como objetivo é avaliar a segurança e a eficácia no tratamento de pacientes com leucemia linfóide aguda B e linfoma não Hodgkin B, recidivados e refratários (ou seja, em casos de reaparecimento da doença ou de resistência ao tratamento padrão).

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 505, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Diário Oficial da União nº 101, de 31 de maio de 2021 [cited 2023 Oct 09]. Available from: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 505.
2. Thielen FW, Heine RJSD, Berg S van den, Ham RMT ten, Groot CAU de. Towards sustainability and affordability of expensive cell and gene therapies? Applying a cost-based pricing model to estimate prices for Libmeldy and Zolgensma. *Cytotherapy*. 1º de dezembro de 2022;24(12):1245–58.
3. Anguela XM, High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu Rev Med*. 27 de janeiro de 2019;70(1):273–88.
4. Seoane-Vazquez E, Shukla V, Rodriguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. março de 2019;11(3).
5. Catanheide ID, Lisboa ES, Souza LEPF de. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2016;26.
6. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União. 2011 Apr 4 8 [cited 2023 Oct 11]. Available from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm.
7. Brasil. Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. [Internet]. out 6, 2003. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2003/L10.742.htm
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Audiência Pública: Regulamentação das terapias gênicas para o setor farmacêutico [Internet]. 2023 [citado 13 de novembro de 2023]. Disponível em: [file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Anvisa%20\(8\).pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Anvisa%20(8).pdf)

9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil [Internet]. Brasil; 2020 ago [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5973053&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil-&inheritRedirect=true
10. Tribunal Regional Federal da 5ª Região {internet}. Recife, PE. Julia | Pesquisa Inteligente. [Internet]. [citado 13 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://juliapesquisa.trf5.jus.br/julia-pesquisa/pesquisa#consulta>
11. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos; 2023 nov [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
12. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED, Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. [Internet]. 2020 [citado 10 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/anos-antiores/arquivos/lista_conformidade_2020_12_08_1530.pdf
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Carta de aprovação de produto de terapia avançada Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) [Internet]. 2021 [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>
14. Pesquisa de Jurisprudência [Internet]. Portal da Justiça Federal da 4ª Região; [citado 22 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://jurisprudencia.trf4.jus.br/pesquisa/pesquisa.php>
15. Ministério da Saúde. Termo de contrato que firmam entre si a união, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde - DLOG da Secretaria Executiva - SE do Ministério da Saúde - MS e a empresa Novartis Biociencias SA. [Internet]. 2023 [citado 10 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-64-2023-processo-no-25000-176166-2022-41/contrato-no-64-2023-processo-no-25000-176166-2022-41-1>

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Carta de aprovação de produto de terapia avançada Kymriah® (tisagenlecleucel) [Internet]. 2022 [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-kymriah.pdf>
17. Agravo Interno e Mandado de Segurança [Internet]. Tribunal Regional do Trabalho da 2ª Região; [citado 3 de dezembro de 2023] p. 25/11/2022. Disponível em: <https://pje.trt2.jus.br/consultaprocessual/detalhe-processo/1004260-58.2022.5.02.0000/2#af92332>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Carta de aprovação de produto de terapia avançada Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel) [Internet]. 2022 [citado 26 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/CartadeAprovaoCarvykti.pdf>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Carta de aprovação de produto de terapia avançada Yescarta® (axicabtageno ciloleucel) [Internet]. 2022 [citado 26 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>
20. Relatório de Recomendação de medicamentos: Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec); 2022 dez [citado 1º de novembro de 2023]. Report No.: 793. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf
21. Relatório de Recomendação de medicamento: Voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65 [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec); 2021 set. Report No.: 664. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210927_Relatorio_664_Voretigeno_Neparvoveque_DHR_Final.pdf
22. Supremo Tribunal Federal (STF). Decisão do STF desobriga Estado de fornecer medicamento sem registro na Anvisa. 2019.

23. Superior Tribunal de Justiça (STJ). Primeira Seção define requisitos para fornecimento de remédios fora da lista do SUS [Internet]. 2018 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.stj.jus.br/sites/portalp/Paginas/Comunicacao/Noticias-antigas/2018/2018-04-25_12-20_Primeira-Secao-define-requisitos-para-fornecimento-de-remedios-fora-da-lista-do-SUS.aspx
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 506, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. [Internet]. maio 31, 2021. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/451286>
25. Gomes KLG, da Silva RE, da Silva Junior JB, Novaes MRCG. Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan. 2022 May;24(5):557-566. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.10.008. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35227603. Cytotherapy. 26 de fevereiro de 2022;25(5):557–66.

5 CONCLUSÕES FINAIS

O processo regulatório envolve várias etapas, que incluem o planejamento da atividade normativa, o desenvolvimento e a discussão dos projetos regulatórios. Na Anvisa, esses projetos podem resultar em normas (Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, Instruções Normativas) ou documentos técnicos (guias e manuais). Esse processo, geralmente, pode ser mais demorado quando envolve temas previstos e explicitamente proibidos pela lei fundamental e suprema do país, a Constituição Federal (CF) do Brasil.

No Brasil, é vedado todo tipo de comercialização de órgãos, tecidos, sangue e seus derivados pela CF. As terapias baseadas em células e tecidos foram consideradas não passíveis de registro no país. Com a mudança desse entendimento em 2016, a Anvisa iniciou o processo regulatório do arcabouço legal dos PTAs. Nesse cenário, foi possível observar que a regulamentação do Brasil teve um atraso temporal considerável quando comparada às agências reguladoras dos outros países e região estudados. Tendo em vista que em 2007, EMA publicou o regulamento que estabelece as regras gerais para PTA que se destina a ser comercializado em todos os Estados-Membros da UE.

Após superar as questões legais envolvendo a venda de derivados de tecidos e células humanas, a Anvisa iniciou o processo de desenvolvimento de um quadro regulamentar de PTA no Brasil. Essa regulamentação vem gradualmente facilitando o acesso desses produtos no país, tendo como exemplo, a incorporação do medicamento Zolgensma no SUS. Um ponto na regulamentação brasileira que merece destaque é que um dos critérios para classificar a petição de registro de PTA como prioritária (diminuindo o prazo para manifestação da Anvisa) é ter tido a condução de ensaios clínicos fase I ou II em território nacional. Esse critério poderá impulsionar o desenvolvimento desses estudos no país.

A regulação depende de fatores intrínsecos, desde aspectos legais do país à composição e estrutura de cada agência reguladora. No caso das terapias avançadas, cada agência delegou a regulação desses produtos à área técnica que pudesse atender as demandas dessa classe terapêutica. Essa realidade é muito clara quando comparamos por exemplo a EMA com as outras autoridades reguladoras. Na UE, os

pedidos de autorização de comercialização de PTA é centralizado e a avaliação inicial é atribuída ao *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP). No Brasil, mesmo sendo considerado um produto biológico, os PTA estão sob responsabilidade da área técnica que regula sangue, tecidos, células e órgãos, diferentemente dos EU, em que essas terapias estão sob regulação da unidade que regula também os outros produtos biológicos (vacinas, hemoderivados, dentre outros).

O desafio em regular um PTA perpassa por toda vida útil do produto e o seu alto custo, que pode comprometer o seu acesso. O resultado da pesquisa mostrou que no Brasil, o tripé formado pelo arcabouço legal de registro, a precificação e a incorporação no SUS são importantes para o acesso aos PTAs. Esse resultado não é aplicável aos outros países, pois irá depender do modelo de assistência à saúde daquele país.

Os resultados desse estudo mostraram que até mesmo a agência europeia e a americana que tem acordos mútuos de colaboração que envolve medicamentos, incluindo os PTA, tem desenvolvido documentos técnicos de recomendação de forma diferente.

A convergência regulatória é um tema presente na literatura e parece ser a solução para diminuir as diferenças entre as jurisdições e facilitar o acesso a esses produtos promissores. A publicação do documento da OMS é um primeiro passo no caminho de colaboração entre os reguladores.

Pode-se observar que desde que os primeiros PTAs foram aprovados pelas AR estudadas, houve uma preocupação com a gestão de riscos no uso desses produtos após a comercialização. Os resultados desta pesquisa poderão contribuir para estudos futuros com o objetivo de avaliar a possibilidade de convergência regulatória entre países em relação a vigilância pós-comercialização de produtos de terapia avançada. Nos casos em que o PTA foi aprovado com evidência científica insuficiente, independentemente da AR, os requisitos pós-comercialização e compromissos demonstraram uma preocupação em apresentar evidências, cujos resultados servirão nas reavaliações sobre a relação benefício-risco.

Neste sentido, é importante a adoção do compartilhamento de informações entre as agências reguladoras internacionais no que diz respeito aos resultados dos ensaios clínicos, principalmente nas fases iniciais. Outro ponto observado nesse estudo foi a falta de padronização na abordagem da coleta de dados de estudos, não sendo possível avaliar em alguns casos, se era a mesma exigência realizada por

agências diferentes. A harmonização internacional na abordagem da coleta de dados de estudos de vigilância e monitoramento de longo prazo de PTA poderia levar a uma maior eficiência na avaliação da segurança e eficácia pós-comercialização desses produtos. Outra iniciativa interessante é integrar dados de pacientes de todo o mundo em bancos de dados regulatórios ou médicos, muitas vezes organizados por sociedades científicas, a fim de conhecer o status clínico do produto.

Conhecer o quadro regulatório das agências mais experientes mostrou algumas lacunas existentes na regulamentação do Brasil. Essas lacunas podem ser atribuídas ao lapso temporal entre a nossa regulamentação das outras agências estudadas. Entretanto, essa justificativa não poderá ser perpetuar e temas como o acompanhamento de segurança e eficácia, a gestão de risco de medicamentos de terapia avançada, a detecção precoce de riscos durante a fase de desenvolvimento do produto e a concepção de estudos pós-autorização adequados para acompanhar a segurança e eficácia destes medicamentos, devem ser pautados na agenda regulatória da Anvisa. A conclusão da revisão da Resolução CMED nº2/2004 deve ser priorizada de forma a estabelecer critérios para precificação dos PTAs (13).

REFERÊNCIAS

1. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2012;3. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00253>
2. Aspásia Goula, Vasiliki Gkioka, Efstathios Michalopoulos, Michalis Katsimpoulas, Michel Noutsias, Eirini Faidra Sarri, et al. Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. *Journal of clinical medicine research*. 2020;780–6.
3. Linden R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos Avançados*. 2010;24(70):31–69.
4. Rousseau CF, Mačiulaitis R, Śladowski D, Narayanan G. Cell and Gene Therapies: European View on Challenges in Translation and How to Address Them. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2018;5. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00158>
5. European Commission. EudraLex Volume 4, Part IV: Guidelines on Good: Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products. [Internet]. 2017 nov [citado 22 de novembro de 2023]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf
6. World Health Organization. Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products [Internet]. 2023 [citado 23 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs-documents-\(ecbs\)/post-ecbs-documentation/annex-3---hcts-atmps-regulatory-considerations---clean-for-posting---12-may-2023.pdf?sfvrsn=f4b86b89_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs-documents-(ecbs)/post-ecbs-documentation/annex-3---hcts-atmps-regulatory-considerations---clean-for-posting---12-may-2023.pdf?sfvrsn=f4b86b89_1&download=true)
7. World Health Organization. WHO approach towards the development of a global regulatory framework 6 for cell and gene therapy products [Internet]. 2021 [citado 23 de novembro de 2023]. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf
8. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Obach M, Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Frontiers in*

Pharmacology [Internet]. 2019;10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00921>

9. Jokura Y, Yano K, Yamato M. Jokura Y, Yano K, Yamato M. Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union. *J Tissue Eng Regen Med*. 27 de junho de 2017;12(2):e1056-e1062.

10. Gomes KLG, da Silva RE, da Silva Junior JB, Novaes MRCG. Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan. 2022 May;24(5):557-566. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.10.008. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35227603. *Cytotherapy*. 26 de fevereiro de 2022;25(5):557–66.

11. Cornetta K, Patel K, Wanjiku CM, Busakhala N. Equitable Access to Gene Therapy: A Call to Action for the American Society of Gene and Cell Therapy. *Molecular Therapy*. 5 de dezembro de 2018;26(12):2715–6.

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 270. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares aos Produtos de Terapias Avançadas. [Internet]. dez 18, 2023. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/514590>

13. Brasil. Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. [Internet]. out 6, 2003. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2003/L10.742.htm

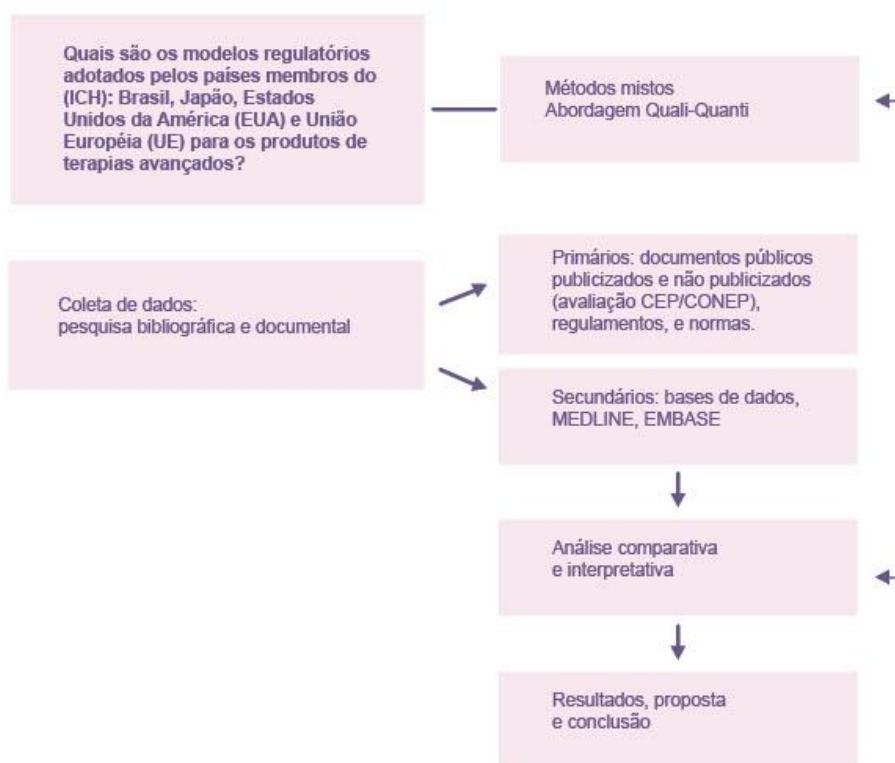
APÊNDICE

APÊNDICE A – DESENHO DA PESQUISA PUBLICADO NO CAPÍTULO DESIGN THINKING: APLICAÇÕES NO DESENHO DE PESQUISA (PIMENTA, CG; GOMES KLG; SOUSA, J), LIVRO MÉTODOS E TÉCNICAS DE PESQUISA QUALITATIVA EM SAÚDE (LIVRO ELETRÔNICO) – VOLUME 1, ECOS, 2021

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Trata-se de um estudo de métodos mistos, abordagem quali-quant, que utilizará análise comparativa e interpretativa. O objetivo geral é avaliar os modelos regulatórios adotados pelos países-membros do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH): Brasil, Japão, Estados Unidos da América (EUA) e União Europeia (UE) para registro, ensaios clínicos, monitoramento e acesso de produtos para terapias avançadas.

Figura 6. Esquema da área de saúde

Aspectos éticos, regulatórios e monitoramento sanitário de produtos de terapia avançada no Brasil, Estados Unidos da América, Europa e Japão



APÊNDICE B: PUBLICAÇÃO EM LIVRO

Silva Junior JBd, Gomes KLG, Parka RM. Porque e Como Inovar na Saúde. Capítulo IV: Regulamentação em Biotecnologia. Terapia Avançada no Brasil: conceitos, inovação e regulação. Editora Tiago Lazzaretti Fernandes; 1ª edição (18 junho 2022).

APÊNDICE C: PARTICIPAÇÃO NA AVALIAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE LIVRO

Avaliação da qualidade da proposta de publicação de um novo livro sobre ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas, para editora *Springer*.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos Éticos, Regulatórios e Monitoramento Sanitário de Produtos de Terapia Avançada no Brasil, Estados Unidos Da América, Europa e Japão

Pesquisador: Kelly Lucy Guimarães Gomes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41538620.2.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.574.499

Apresentação do Projeto:

Introdução: "O avanço científico na área da biologia molecular deu origem às descobertas no campo da biotecnologia, bem como da medicina regenerativa, levando ao desenvolvimento de uma nova classe terapêutica denominada Produtos de Terapias Avançadas (PTA). (...) As agências reguladoras European Medicines Agency (EMA) da União Europeia, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) do Japão e a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América consideram 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 (...). Apesar do primeiro produto de terapia avançada ter sido registrado em 2009 na Europa 8, o enquadramento legal destes produtos iniciou-se no Brasil com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC nº 260, de 21 de dezembro de 2018, que traz as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no país, para fins de comprovação de segurança, eficácia ou de eficácia e segurança. (...) Essa pesquisa iniciará pela avaliação do modelo regulatório adotado no país desde o pré-mercado dos produtos de terapias avançadas, que envolve mecanismos de controle para as fases de desenvolvimento (ensaios clínicos) e a disponibilização desses produtos no território nacional após o registro sanitário.

Ressalta-se que devido ao fato de o Brasil ainda não ter registrado esses produtos no país, não há

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.574.499

estudos científicos dedicados a avaliar os aspectos legais, éticos e de acesso seguro a esses produtos. Nesse contexto, o presente estudo pretende realizar uma análise desses aspectos. O aprofundamento nesse tema ajudará também nas discussões internas da Anvisa, assim como, nos fóruns de cooperação internacional nos quais a agência participa. Notadamente, a adoção de um modelo regulatório harmonizado com outros países trará benefícios em acordos de cooperações multilaterais.

No que tange os aspectos relacionados ao litígio de produtos de terapias avançadas, cabe destacar que o Brasil é um dos cerca de cem países que reconhecem o direito constitucional à saúde. Considerando que esses produtos em sua maioria têm indicação clínica para doenças raras, graves ou seriamente debilitantes, sem alternativas terapêuticas e de custo muito elevado, após a concessão do registrado no país, a garantia de acesso estará atrelada às sentenças e liminares judiciais contra o Estado, fenômeno conhecido como a "judicialização do direito à saúde"¹⁹. Nesse sentido, a pesquisa irá avaliar esses aspectos e os papéis dos setores públicos e privados no processo de judicialização desses produtos."

Metodologia: "Trata-se de um estudo exploratório de natureza qualitativa, em que se utilizará como procedimento a pesquisa documental e a análise de conteúdo ²⁰. Será realizado o tratamento estatístico dos dados obtidos com vistas a permitir a comparação múltipla entre os modelos regulatórios adotados nos países Brasil, Japão, Estados Unidos e Europa.(...)Para cumprir com o objetivo específico 1 serão coletados dados referentes aos ensaios clínicos nos seguintes bancos de dados: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2019 e no registro primário de ensaios clínicos da União Europeia European Union Clinical Trials Register (EUCTR).

Para atender a objetivo específico 2 será utilizado pesquisa documental como procedimento. Serão utilizados somente dados públicos a partir de consulta feita à Controladoria Geral da União, por meio do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-SIC), para obter os dados referentes aos produtos de terapias avançadas que foram objetos de judicialização no período de 2009 a 2021.

Para avaliar o modelo de monitoramento pós comercialização nos Estados Unidos, Japão e União Europeia (Objetivo Específico 3) será feita uma pesquisa documental de todos os mecanismos adotados pelos pesquisadores, detentores de registro e pelas Agências Reguladoras internacionais no pós-registro."

Justificativa para dispensa de TCLE: "Todos os dados da pesquisa serão coletados em bancos de dados públicos (dados secundários de domínio público): i) sítios eletrônicos das agências

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cep@sunb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.574.499

reguladoras, ii) ensaios clínicos nos seguintes bancos de dados: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) e no registro primário de ensaios clínicos da União Europeia European Union Clinical Trials Register (EUCTR); iii) consulta feita à Controladoria Geral da União, por meio do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-SIC), para obter os dados referentes aos produtos de terapias avançadas que foram objetos de judicialização. Não serão realizadas entrevistas."

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Geral

Avaliar os aspectos éticos, regulatórios e o modelo de monitoramento sanitário de produtos de terapias avançadas no Brasil, Japão, Estados Unidos e Europa

Objetivos Específicos

- 1) Descrever o delineamento dos ensaios clínicos, a categorização da indicação clínica, as fases dos ensaios e a classificação Anatómica Terapêutica Química (ATC) e o modelo de monitoramento dos ensaios clínicos com produtos de terapias avançadas.
- 2) Analisar os aspectos relacionados ao litígio de produtos de terapias avançadas no Brasil, com ênfase nos custos do tratamento para o Estado, aos riscos relacionados aos participantes da pesquisa e aos pacientes de programa assistencial.
- 3) Avaliar o modelo de monitoramento pós comercialização nos Estados Unidos, Japão e União Europeia."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Em atendimento a Res. CNS 466/2012, item V e item II.22, cumpre esclarecer que a pesquisa utilizará dados públicos não publicizados, a partir de consulta feita à Controladoria Geral da União (CGU), por meio do e-SIC, para obter os dados referentes aos produtos de terapias avançadas que foram objetos de judicialização. Assim sendo, identificou-se como risco a possibilidade de que nos dados enviados pela CGU constem os nomes dos pacientes que utilizaram esses produtos.

De forma a minimizar esse risco e garantir o sigilo das informações desses pacientes, no momento que for feita a consulta à CGU será solicitado que não informem o nome ou qualquer outra identificação deles (paciente ou impetrante).

Cabe informar que a judicialização para acesso a medicamentos se caracteriza pelas ações judiciais impetradas junto aos tribunais de justiça para obrigar os governos municipal, estadual e Federal a fornecer medicamentos, tendo por base a prescrição médica.

Em atendimento a Res. CNS 466/2012, informa-se que quanto aos benefícios diretos ou indiretos

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsubn@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.574.499

que os participantes terão, considerando que os produtos de terapias avançadas adquiridos por determinação judicial no período de 2009 a junho de 2020 não tinham registro no país, será avaliado se esses medicamentos de alto custo tiveram o perfil de eficácia e segurança estabelecidos em seus países de origem, bem como os riscos relacionados ao uso deles."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília de Kelly Lucy Guimarães Gomes, sob orientação da Profa. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes.

No cronograma consta etapa de coleta de dados de 02/04/2021 a 02/04/2022.

Orçamento no valor total de R\$ 16.515,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos acrescentados ao processo e analisados para emissão do presente parecer:

- 1-Informações básicas do projeto, "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1581796.pdf" postado em 19/02/2021;
- 2- Currículo lattes da pesquisadora principal, KELLY LUCY GUIMARÃES GOMES, "LattesKlgg.pdf" postado em 19/02/2021;
- 3-Projeto detalhado, "Projetoalterado.docx" postado em 19/02/2021;
- 4- Termo de responsabilidade assinado pela pesquisadora principal e pela orientadora, "TermoRassinado.pdf" postado em 19/02/2021;
- 5- Carta de respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.537.142, "cartarespostaaocp.pdf" postada em 19/02/2021;
- 6-Cronograma de execução de atividades, "CronogramaPB.docx" postado em 19/02/2021.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado no 4.537.142

1- QUANTO A DOCUMENTAÇÃO

1.1 Solicita-se a inclusão do termo de responsabilidade e compromisso das pesquisadoras assinado e digitalizado.

RESPOSTA: O Termo de responsabilidade e compromisso foi anexado com as assinaturas da pesquisadora responsável (Kelly Lucy Guimarães Gomes) e da orientadora (Maria Rita Carvalho Garbi Novaes)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsubn@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.574.499

ANÁLISE: A adequação foi realizada no documento "TermoRassinado.pdf". PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2 Solicita-se a inclusão do currículo lattes da pesquisadora responsável.

RESPOSTA: O currículo lattes da pesquisadora responsável foi anexado na PB.

ANÁLISE: A adequação foi realizada e encontra-se no documento "LattesKigg.pdf". PENDÊNCIA ATENDIDA

2- QUANTO AO PROJETO

2.1 Segundo a Res. CNS 466/2012, item V, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados." e ainda em seu item "II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Portanto, solicita-se que seja realizada a análise de riscos, bem como as formas de minimizá-las no projeto detalhado e na plataforma Brasil. Vale ressaltar que não existe nenhum tipo de classificação de risco (alto, baixo). Deve-se apenas identificar o tipo de risco e como minimizá-lo.

2.2 Segundo essa mesma resolução, tem-se que II - benefícios da pesquisa - proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa. Portanto, solicita-se a inclusão dos benefícios diretos ou indiretos que os participantes terão no projeto detalhado e na plataforma Brasil.

RESPOSTA: Para atender as exigências 2.1 e 2.2, foi inserida a numeração das páginas e incluído o item Análise de riscos e benefícios (transcrito abaixo), na página 9 do projeto.

Não houve alteração do texto, apenas as inclusões acima.

Análise de riscos e benefícios:

Em atendimento a Res. CNS 466/2012, item V e item II.22, cumpre esclarecer que a pesquisa utilizará dados públicos não publicizados, a partir de consulta feita à Controladoria Geral da União (CGU), por meio do e-SIC, para obter os dados referentes aos produtos de terapias avançadas que foram objetos de judicialização. Assim sendo, identificou-se como risco a possibilidade de que nos dados enviados pela CGU constem os nomes dos pacientes que utilizaram esses produtos.

De forma a minimizar esse risco e garantir o sigilo das informações desses pacientes, no momento que for feita a consulta à CGU será solicitado que não informem o nome ou qualquer outra identificação deles (paciente ou impetrante).

Cabe informar que a judicialização para acesso a medicamentos se caracteriza pelas ações judiciais impetradas junto aos tribunais de justiça para obrigar os governos municipal, estadual e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: ccpf@unb@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4,514,899

Federal a fornecer medicamentos, tendo por base a prescrição médica.
Em atendimento a Res. CNS 466/2012, informa-se que quanto aos benefícios diretos ou indiretos que os participantes terão, considerando que os produtos de terapias avançadas adquiridos por determinação judicial no período de 2009 a junho de 2020 não tinham registro no país, será avaliado se esses medicamentos de alto custo tiveram o perfil de eficácia e segurança estabelecidos em seus países de origem, bem como os riscos relacionados ao uso deles.
ANÁLISE: A adequação foi realizada e encontra-se no documento "Projetoalterado.docx". PENDÊNCIA ATENDIDA

3. QUANTO AO CRONOGRAMA Solicita-se atualização do cronograma. Além disso, o cronograma apresentado em word deve ser correspondente àquele apresentado na plataforma Brasil.
RESPOSTA: Anexado o cronograma alterado em word correspondente ao apresentado na Plataforma Brasil
ANÁLISE: A adequação foi realizada e encontra-se no documento "CronogramaPB.docx". PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as pendências foram atendidas.
Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 510/2016, Art. 28, Inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_1581796.pdf	19/02/2021 12:26:52		Acerto
Outros	LatiosKjg3.pdf	19/02/2021 12:24:27	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoalterado.docx	19/02/2021 11:54:16	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Outros	TermoRassinado.pdf	19/02/2021 11:53:38	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-400
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3105-1947 E-mail: cepfcb@unb.br

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.574.469

Outros	cartarespostasaocep.pdf	19/02/2021 11:50:56	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Outros	cartarespostasaocep.doc	19/02/2021 11:50:25	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Cronograma	CronogramaPB.docx	19/02/2021 11:42:21	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Outros	Lattesorientador1.pdf	23/12/2020 14:32:54	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Outros	termodeconcordancia.doc.doc	23/12/2020 14:07:09	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Dedaração de Pesquisadores	termoderesponsabilidade.doc	17/12/2020 23:17:51	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	cartadedispensatide.doc	17/12/2020 23:11:46	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	16/12/2020 11:45:43	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Orçamento	Orçamento.docx	16/12/2020 11:42:51	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	cartasencaminhprojeto.pdf	16/12/2020 11:01:29	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Dedaração de concordância	Termodeconcordancia.pdf	16/12/2020 10:59:42	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	16/12/2020 10:49:50	Kelly Lucy Guimarães Gomes	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 04 de Março de 2021

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-400
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3105-1947 E-mail: ospf@unb@gmail.com

ANEXO B - TERMO DE CONCORDÂNCIA INSTITUCIONAL PARA COLETA DE DADOS E REALIZAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA



DESPACHO Nº 653/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.940819/2019-71

Interessado: Kelly Lucy Guimarães Gomes

Assunto: Autorização de acesso ao Datavisa

À COSED/GGTIN

Informamos que a servidora Kelly Lucy Guimarães Gomes, aprovada para cursar o Doutorado na Universidade de Brasília (Edital nº 2/GEDEP/GGPES/ANVISA), solicitou a GSTCO autorização de acesso e coleta de dados do Datavisa, referente aos dados de ensaios clínicos e registro de terapias avançadas, conforme orientado por e-mail pela Comissão de Ética da Anvisa (CEAnvisa) e GGCIP (doc SEI [0982741](#))

A GSTCO está ciente e não possui nenhuma objeção a realização da pesquisa, autoriza, portanto, o acesso ao banco de dados do datavisa referente aos dados de ensaios clínicos e registro de terapias avançadas.

A servidora declara que nenhuma informação confidencial será tornada pública por meio de sua pesquisa e serão cumpridas as recomendações da CEAnvisa no desenvolvimento de estudos, pesquisas e publicações.

Atenciosamente,

Kelly Lucy Guimarães Gomes

Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária

CPF 06941987731

De acordo,

João Batista S. Junior
Gerente
Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos GSTCO
Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Kelly Lucy Guimaraes Gomes, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 15/04/2020, às 16:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Batista da Silva Junior, Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos**, em 16/04/2020, às 12:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0983247** e o código CRC **FE5FF4BC**.

Referência: Processo nº 25351.940819/2019-71

SEI nº 0983247

Criado por kelly.gomes, versão 3 por kelly.gomes em 15/04/2020 16:16:25.