

## **Terapias avançadas em países com Marco Regulatório: uma revisão integrativa sobre os desafios relacionados ao acesso**

Michelle Louise Kormann: Universidade de São Paulo –USP, Faculdade de Saúde Pública–USP. São Paulo-SP. ORCID: 0009-0002-3111-5815 E-mail para correspondência: kormann.louise.michelle@gmail.com

Lúcia Dias da Silva Guerra: Universidade de São Paulo –USP, Faculdade de Saúde Pública–USP. São Paulo-SP. ORCID: 0000-0003-0093-2687 E-mail para correspondência: luciadsguerra@alumni.usp.br

### **RESUMO**

Doenças genéticas, câncer e outras enfermidades complexas do organismo humano, podem exigir alternativas terapêuticas de alta complexidade de produção e desenvolvimento biotecnológico como os produtos medicinais de terapia avançada. Apesar de esta área ser uma das novas promessas terapêuticas e esperança a pacientes portadores de enfermidades sem alternativas disponíveis no momento, observamos que a área ainda enfrenta inúmeros desafios de acesso pelos portadores de tais enfermidades a estas terapêuticas. As terapias avançadas são indicadas para cinco principais áreas terapêuticas sendo elas: oftalmologia, doenças cardiovasculares, desordem genéticas, linfomas e cânceres hematológicos, desordens metabólicas, nutricionais e endócrinas. O objetivo deste estudo foi identificar os principais fatores relacionados ao acesso a produtos de terapias avançadas em países com registro regulatório. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura que identificou 17 artigos que corresponderam aos critérios de elegibilidade. O estudo concluiu que existem inúmeros fatores limitantes descritos pelos diferentes países no mundo que impactam no amplo acesso desses produtos aos pacientes. Dentre esses fatores limitantes estão infraestrutura, legislação, políticas de incentivo a pesquisa e desenvolvimento, capacitação de profissionais, manufatura, geração de evidências mais robustas para futuras avaliações de custo-efetividade e preço. Os países no mundo seguem discutindo e trocando experiências sobre os inúmeros desafios que esta tecnologia trouxe, a fim de aprofundar mais na temática de custo-efetividade destes produtos.

**Palavras-chave:** Acesso aos Serviços de Saúde; Marco Regulatório; Recursos Financeiros em Saúde; Terapia Genética; Equidade no Acesso aos Serviços de Saúde.

## ABSTRACT

Genetic diseases, cancer and other complex diseases of the human body may require therapeutic alternatives of high complexity of production and biotechnological development such as advanced therapy medicinal products. Although this area is one of the new therapeutic promises and hope for patients with diseases without alternatives available at the moment, we note that the area still faces numerous challenges of access by patients with such diseases to these therapies. Advanced therapies are indicated for five main therapeutic areas: ophthalmology, cardiovascular diseases, genetic disorders, lymphomas and haematological cancers, metabolic, nutritional and endocrine disorders. The aim of this study was to identify the main factors related to access to advanced therapy products in countries with regulatory registration. An integrative literature review was conducted which identified 17 articles that matched the eligibility criteria. The study concluded that there are numerous limiting factors described by different countries around the world that impact on the broad access of these products to patients. Among these limiting factors are infrastructure, legislation, policies to encourage research and development, training of professionals, manufacturing, generation of more robust evidence for future cost-effectiveness assessments and price. Countries around the world continue to discuss and exchange experiences on the numerous challenges that this technology has brought, in order to delve deeper into the cost-effectiveness of these products.

**Keywords:** Health Services Accessibility, Regulatory Framework, Financial Resources in Health, Genetic Therapy, Equity in Access to Health Services.

## INTRODUÇÃO

Doenças genéticas, câncer e outras enfermidades complexas do organismo humano, podem exigir alternativas terapêuticas de alta complexidade de produção e desenvolvimento biotecnológico como os produtos medicinais de terapia avançada. Apesar desta área ser uma das novas promessas terapêuticas e esperança a pacientes portadores de enfermidades sem alternativas disponíveis no momento, observamos que a área ainda enfrenta inúmeros desafios de acesso aos portadores de tais enfermidades.

Os primeiros processos de registro das terapias avançadas (TA) com fins terapêuticos em humanos foi consolidado nos anos 2000. A agência reguladora European Medicines Agency (EMA) em 2009 <sup>1</sup>, aprovou o primeiro produto de TA. Desde então houve um aumento significativo no número de terapias que atingiram as exigências regulatórias solicitadas por grandes agências como Food and Drug Administration (FDA) e EMA <sup>2</sup>. No Brasil o primeiro

registro desses produtos ocorreu após cerca de 12 anos em comparação ao primeiro produto registrado na EMA. Tal feito foi possível devido ao marco regulatório na ANVISA, RDC 508/2021 – RDC 506/2021 – RDC 505/2021, que modificou a entrada destes produtos no país. Esse marco foi importante para estabelecer as regras e padrão de qualidade para condução dos ensaios clínicos e a adoção de boas práticas em células humanas com fins de uso terapêutico das TAs<sup>3</sup>.

Com o marco regulatório em 2021, a ANVISA define que para ser classificado como terapia avançada seria necessário que fossem produtos biológicos obtidos a partir de células e tecidos humanos e que seguissem um padrão de processo de fabricação, podendo conter ácidos nucleicos recombinantes que atuassem regulando, reparando, substituindo, adicionando, deletando sequências genéticas e/ou modificando a expressão de um gene lesionado, caracterizando assim a área das terapias avançadas<sup>4</sup>. Essa classificação converge com os guias do FDA<sup>5</sup> que define os produtos de terapia genética, celular e de engenharia de tecidos da Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) - terapias de medicina regenerativa, e com a definição da agência regulatória EMA<sup>6</sup> que classifica os produtos de terapias avançadas (terapias genéticas, celulares e de engenharia de tecidos) como medicamentos para humanos com base em genes, tecidos e células que possam oferecer uma opção terapêutica de tratamento<sup>7</sup>.

Ao aprofundarmos um pouco mais nas terapias avançadas, é possível identificar que o ChondroCelect, foi o primeiro produto dessas terapias a ser registrado na União Europeia em 2009. Este foi o resultado de estudos clínicos de engenharia de tecido com foco terapêutico em pacientes com enfermidades relacionadas à cartilagem. Um ano após esse primeiro registro e na respectiva norte americana, observamos também o primeiro produto aprovado pelo FDA, o Provenge, resultado de uma terapia celular com indicação para determinados tipos de câncer de próstata. Além desses, outro marco foi atingido pelo EMA, há mais de 10 anos atrás e em 2012, com o registro do primeiro produto de terapia gênica, o Glybera, que também é parte do grupo das terapias avançadas segundo as definições das agências regulatórias<sup>8</sup>. Avançando ao longo dos últimos 13 anos de programas de pesquisas e desenvolvimento em terapias avançadas, observamos uma tendência no aumento da quantidade de produtos registrados no FDA e EMA para a área.

Destaco o caso do FDA que entre 2010 até 2022 teve em sua agência o registro de 25 produtos que atingiram eficácia, segurança e qualidade de produção para uso terapêutico em humanos. Em contrapartida, observamos também a entrada do Brasil, no cenário de terapias

avançadas, ainda que sutil. É possível perceber que após o marco regulatório em 2021 houve a entrada de quatro produtos (Carvykti, Kymriah, Luxturna e Zolgesma) no país <sup>9</sup>.

No tocante ao acesso às terapias avançadas no cenário brasileiro observa-se um hiato de cerca de uma década entre o primeiro produto registrado no mundo e o primeiro produto registrado no Brasil, o que nos leva a refletir sobre o que a Constituição brasileira de 1988 traz, em destaque no artigo 196 em que reforça que:

*“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.”* (CF, 1988, Art. 196) <sup>10</sup>

Sabemos que o acesso universal aos serviços de saúde, como preconizado na Constituição, enfrenta inúmeros desafios que esbarram em orçamento restrito, infraestrutura e políticas em saúde, por exemplo. Sendo assim, o presente trabalho propõe identificar os principais desafios descritos na literatura científica até o presente ano relacionados ao acesso a terapias avançadas em países com marco regulatório e registros ativos destes produtos afins de correlacionar com o cenário brasileiro em saúde.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa que teve como pergunta de pesquisa: Quais os principais desafios descritos na literatura científica que estão relacionados ao acesso a produtos de terapias avançadas em países com registro regulatório destas terapias?.

A pergunta de pesquisa foi decomposta em três polos: Objeto (“terapias avançadas”), Fenômeno (“Acesso”) e Contexto (“registro regulatório”). Para definição dos termos foram feitas as buscas dos descritores nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS-MeSH) e The deep indexing of Embase – Elsevier (Emtree). Com os polos definidos, a busca dos termos foi feita no DeSC-MeSH e Emtree e os termos usados na revisão estão organizados no Quadro 1.

A pesquisa bibliográfica ocorreu nas bases de dados: PubMed/Medline (NCBI), Scopus (Elsevier), BVS/Lilacs, Taylor & Francis Online – Journal of Market Access & Health Policy, Frontiers in Science - Journal of Public Health, e Web Science, durante o período de 14 de dezembro de 2023 até 06 de Abril de 2023.

**Quadro 1.** Polos, Termos do DeSC/MeSH e Emtree utilizados para a construção da sintaxe.

	<b>Polos</b>	<b>Termos do DeSC/MeSH e Emtree</b>
#1	Terapias Avançadas	"Biological Therapy" OR "Biologic advanced therapy medicinal product" OR "Biologic Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biologic" OR "Therapy, Biological" OR "Genetic Therapy" OR "Gene Therapy" OR "DNA Therapy" OR "Genetic Therapies" OR "Therapy, Gene" OR "Therapy, Genetic" OR "Genetics, Medical" OR "Medical Genetics" OR "Cell- and Tissue-Based Therapy" OR "Cell Therapy" OR "Cell and Tissue Based Therapy" OR "Therapy, Cell" OR "Therapy, Tissue" OR "Tissue Therapy" OR "advanced therapy medicinal product" OR "advanced therapy" OR "advanced therapies"
#2	Acesso	"Financial Resources in Health" OR "Financial Resources" OR "Financial Resources for Health" OR "Health Resources" OR "Health Resource" OR "Resource, Health" OR "Resources, Health" OR "Health Management" OR "Financial Resources in Health" OR "Financial Resources for Health" OR "Financial Resources" OR "Healthcare Financing" OR "Financing, Health" OR "Financing, Healthcare" OR "Financings, Health" OR "Financings, Healthcare" OR "Health Financing" OR "Health Financings" OR "Healthcare Financings" OR "Financial Policy" OR "Financing, Government" OR "Financing, Public" OR "Government Financing" OR "Government Subsidies" OR "Government Subsidy" OR "Grants and Subsidies, Government" OR "Public Financing" OR "Subsidies, Government" OR "Subsidy, Government" OR "Insurance, Health, Reimbursement" OR "Health Insurance Reimbursement" OR "Health Insurance Reimbursements" OR "Insurance Reimbursement, Health" OR "Insurance Reimbursements, Health" OR "Reimbursement, Health Insurance" OR "Reimbursements, Health Insurance" OR "Equity in Access to Health Services" OR "Equity in Access" OR "Health Care Economics and Organizations" OR "Care Economic, Health" OR "Economic, Health" OR "Economic, Health Care" OR "Economic, Healthcare" OR "Economics, Health Care" OR "Health Care Economic" OR "Health Care Economics" OR "Health Economic" OR "Health Economics" OR "Healthcare Economic" OR "Healthcare Economics" OR "Healthcare Economics and Organizations"
#3	Registro Regulatório	"Regulatory Frameworks for Health" OR "Regulatory Frameworks"

Na organização da sintaxe prévia para as buscas nas bases de dados foi adicionado entre os termos identificados no DeSC/MeSH e Emtree o operador booleano "OR", e para a junção dos blocos de termos referente aos polos o operador "AND". A seguir, apresentamos a sintaxe final utilizada como estratégia de busca para cada base de dados.

**Quadro 2.** Estratégia de busca utilizada em cada base de dados.

<b>Nome</b>	<b>Estratégias de Buscas</b>
<b>Pubmed/Medline</b>	Todos os campos - #1 AND #2 AND #3
<b>Scopus (Elsevier)</b>	Todos os campos - #1 AND #2 AND #3
<b>BVS/Lilacs*</b>	Título, resumo e assunto - #1 AND #2 AND #3
<b>Taylor &amp; Francis Online – Journal of Market Access &amp; Health Policy</b>	Todos os campos - #1 AND #2 AND #3
<b>Frontiers in Science – Journals of Public Health</b>	Todos os campos - #1 AND #2 AND #3
<b>Web of Science**</b>	Todos os campos - #1 AND #2 AND #3
	Todos os campos - #1 AND #3

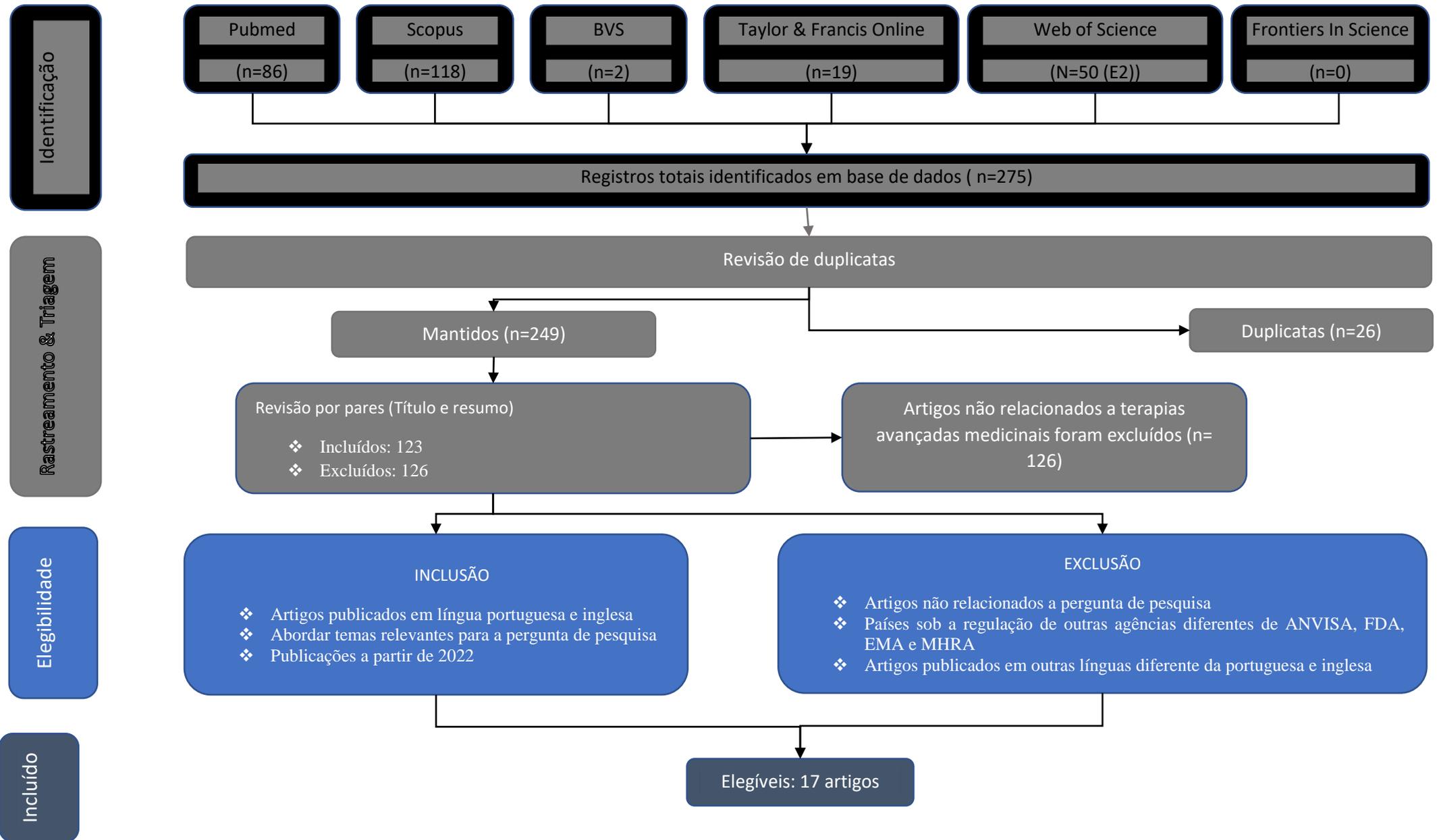
Legenda: \* Base BVS não havia a opção todos os campos foi utilizado a busca com “título, resumo e assunto”. \*\* Na base Web of Science foi identificado que a busca “Todos os campos - #1 AND #2 AND #3” não achou nenhum artigo, sendo necessário a adequação para a estratégia de busca “Todos os campos - #1 AND #3”.

Prévio a identificação dos polos para o trabalho em questão, foi realizada uma busca na classificação do termo usado pela legislação regulatória de diferentes agências. O foco da busca era identificar se o termo usado para classificar os produtos medicinais feitos de terapias genéticas, engenharia tecidual e terapias celulares convergiam ou se havia alguma diferença entre a classificação destes produtos entre as agências.

As fontes de busca foram as legislações identificadas nos sites oficiais das agências regulatórias European Medicine Agency (EMA, Europa), Food and Drug Agency (FDA, EUA), Medicines and Health products Regulatory Agency (MHRA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Brasil). Também nestes sites foram identificadas as listas de produtos medicinais de terapias avançadas com registros regulatórios e o histórico das leis relacionadas a estes produtos medicinais.

Como resultado das buscas nas bases de dados, organizamos o fluxograma a seguir, que demonstra as etapas da metodologia empregada e o número final de artigos elegíveis considerado para a revisão final (Fluxograma Prisma).

## Fluxograma Prisma



Durante as buscas foi possível identificar um total de 275 artigos. A primeira triagem feita foi a avaliação de artigos duplicados. Desta amostra foram identificados 26 artigos em duplicatas permanecendo um total de 249 artigos da amostra inicial. Uma nova triagem por revisão de título e resumo foi feita utilizando-se o *software Rayyan*. Essa triagem possibilitou a exclusão de 126 artigos por não atenderem ao critério de inclusão de estarem relacionados a temática de investigação. Como resultado dessa triagem, um total de 123 artigos das bases iniciais permaneceram na amostra sendo excluídos 104 por não se adequarem aos critérios de elegibilidade (artigos que abordassem a temática investigada – os desafios e as terapias avançadas, e algum marco regulatório relacionado às agências identificadas). No total foram elegíveis para inclusão na revisão: 17 artigos.

Em resumo, o presente estudo foi construído em cinco etapas: elaboração da pergunta norteadora; definição dos polos, definição das estratégias de busca e seleção dos artigos, avaliação crítica dos artigos selecionados após análise dos textos na íntegra; organização dos estudos em banco de dados Microsoft Excel; interpretação dos resultados e síntese do conhecimento.

### **Análise e Interpretação dos dados**

A análise dos artigos incluídos na revisão foi guiada pelos objetivos definidos neste estudo para extrair das publicações as informações sobre os desafios relacionados ao acesso às terapias avançadas em países com marco regulatório.

Os resultados encontrados na leitura completa dos artigos foram interpretados à luz da economia política da saúde, buscando construir o cenário histórico das regulamentações e diretrizes produzidas para as terapias avançadas nas principais agências regulatórias, e os principais desafios relacionados ao acesso as terapias medicinais avançadas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O cenário histórico das regulamentações e diretrizes em terapias avançadas nas diferentes agências regulatórias demonstram um hiato de aproximadamente 20 anos entre a definição das primeiras diretrizes do EMA quando comparadas com a primeira RDC da ANVISA. Hiato este que reflete no ano do marco regulatório relacionado a terapias avançadas para cada agência e conseqüentemente na entrada destes produtos que passam a circular no mercado de cada país.

Na tabela abaixo observamos que o Marco Regulatório para terapias avançadas na EMA ocorreu em 2009, possibilitando o registro do primeiro produto nomeado de ChondroCelect <sup>11</sup>. Este produto é uma terapia avançada a base de células de cartilagem indicada para adultos com deficiências específicas na cartilagem do joelho.

**Quadro 3.** Resumo da evolução histórica das regulamentações e diretrizes em terapias medicinais avançadas até o marco regulatório nas agências EMA, FDA e ANVISA.

EMA	FDA	ANVISA
Directive 2001/83/EC Produtos medicinais para uso em humanos	Section 351 do PHSa e FDCA e Title 21 CFR 600-680 Regulação de Biológicos	RDC Nº 338, DATED FEBRUARY 20, 2020 “This Resolution aims to establish minimum requirements for the marketing authorization of advanced therapy medicinal products, based on the proof of its efficacy, safety and quality for use and marketing in Brazil. “
Regulação 726/2004/EC Procedimentos para supervisão de produtos de terapia avançada	21 CFR 1271 Prevenção de doenças infecciosas	RDC 505/2021 Estabelecer requisitos mínimos para o registro de produto de terapia avançada, com vistas à comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade para uso e comercialização no Brasil.
Regulation (EC) No 1394/2007	Section 30033 of 21 Century Cures Act (21 U.S.C 356q Section FMAT)	RDC 506/2021 Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências
Diretriz 2009/120/EC Produtos medicinais de terapia avançada para uso em humanos	-	RDC 508/2021 Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências.

No ano seguinte, em 2010, o FDA aprovou o registro do primeiro produto de terapia avançada, o PROVENGE <sup>12</sup>, que é uma imunoterapia celular autóloga indicada para o tratamento de pacientes de câncer de próstata assintomático ou minimamente sintomático metastático com perfil específico indicado em bula.

Para exemplificar o hiato de 20 anos entre o marco regulatório da área entre as agências e a disponibilidade de produtos medicinais de terapia avançada, podemos utilizar o caso do Brasil que teve o seu primeiro produto registrado na ANVISA em 2020 após a publicação da RDC 338, de 20 de fevereiro de 2020. O Zolgesma <sup>13</sup> foi a primeira terapia genética registrada e aprovada para comercialização no Brasil em agosto de 2020. O uso indicado em bula deste produto é previsto para pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com um perfil específico de atrofia muscular espinhal (AME).

Muito tem se discutido sobre as terapias avançadas, mas é importante contextualizarmos os tipos de produtos incluídos neste grupo, segundo a classificação das agências regulatórias em questão. Dado o programa de convergência regulatória no qual promove a transformação das relações entre autoridades sanitárias, com fins de alinhamento técnico e ainda harmonização de princípios e padrões reconhecidos internacionalmente, observamos que dentre as agências MHRA, EMA, FDA e ANVISA esses produtos possuem a mesma definição. E para ilustrar que essa convergência segue a transcrição dos conceitos em regulação de cada agência, apresentamos uma síntese no quadro a seguir (Quadro 4).

**Quadro 4.** Classificação de produtos de terapia avançada segundo a legislação das agências sanitárias FDA, EMA, MHRA e ANVISA.

AGÊNCIA REGULADORA	PAÍSES SOB REGULAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A LEGISLAÇÃO
<b>FDA</b>	Estados Unidos	<p>“Section 506(g)(8) of the FD&amp;C Act:</p> <p>1- Cell therapies,</p> <p>2- Therapeutic tissue engineering products, human cell and tissue product</p> <p>3-Based on FDA’s interpretation of section 506(g), human gene therapies<sup>4</sup>, including genetically modified cells, that lead to a sustained effect on cells or tissues, may meet the definition of a regenerative medicine therapy”</p>
<b>EMA</b>	Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Republic of Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain and Sweden.	<p>“Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are medicines for human use that are based on genes, tissues or cells. They offer groundbreaking new opportunities for the treatment of disease and injury.</p> <p>ATMPs can be classified into three main types:</p> <p>1- gene therapy medicines:</p> <p>2- somatic-cell therapy medicines:</p> <p>3- tissue-engineered medicines:”</p>

<b>MHRA</b>	Reino Unido	“An advanced therapy medicinal product (ATMP) is a medicinal product which is either: I- a gene therapy medicinal product II- a somatic cell therapy medicinal product III- a tissue engineered product”
<b>ANVISA</b>	Brasil	“Parágrafo único. Para efeitos desta Resolução, os produtos de terapias avançadas passíveis de registro são: I- os produtos de terapias celulares avançadas; II- os produtos de terapias gênicas; e III- os produtos de engenharia tecidual.”

O marco regulatório para produtos medicinais de terapias avançadas e o trabalho de convergência regulatória entre as agências sanitárias classificou esses produtos em três grandes grupos: as terapias gênicas, as terapias celulares avançadas e os produtos de engenharia tecidual.

**Quadro 5.** RDC N° 505, de 27 de maio de 2021 (ANVISA), dispondo dos conceitos de cada grupo de produto de terapia avançada.

<b>TERAPIAS GENÉTICAS</b>	<b>TERAPIAS CELULARES</b>	<b>TERAPIAS DE ENGENHARIA TECIDUAL</b>
“XXIII – produto de terapia gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico,	“XXII – produto de terapia celular avançada: produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor	“XXI - produto de engenharia tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador”

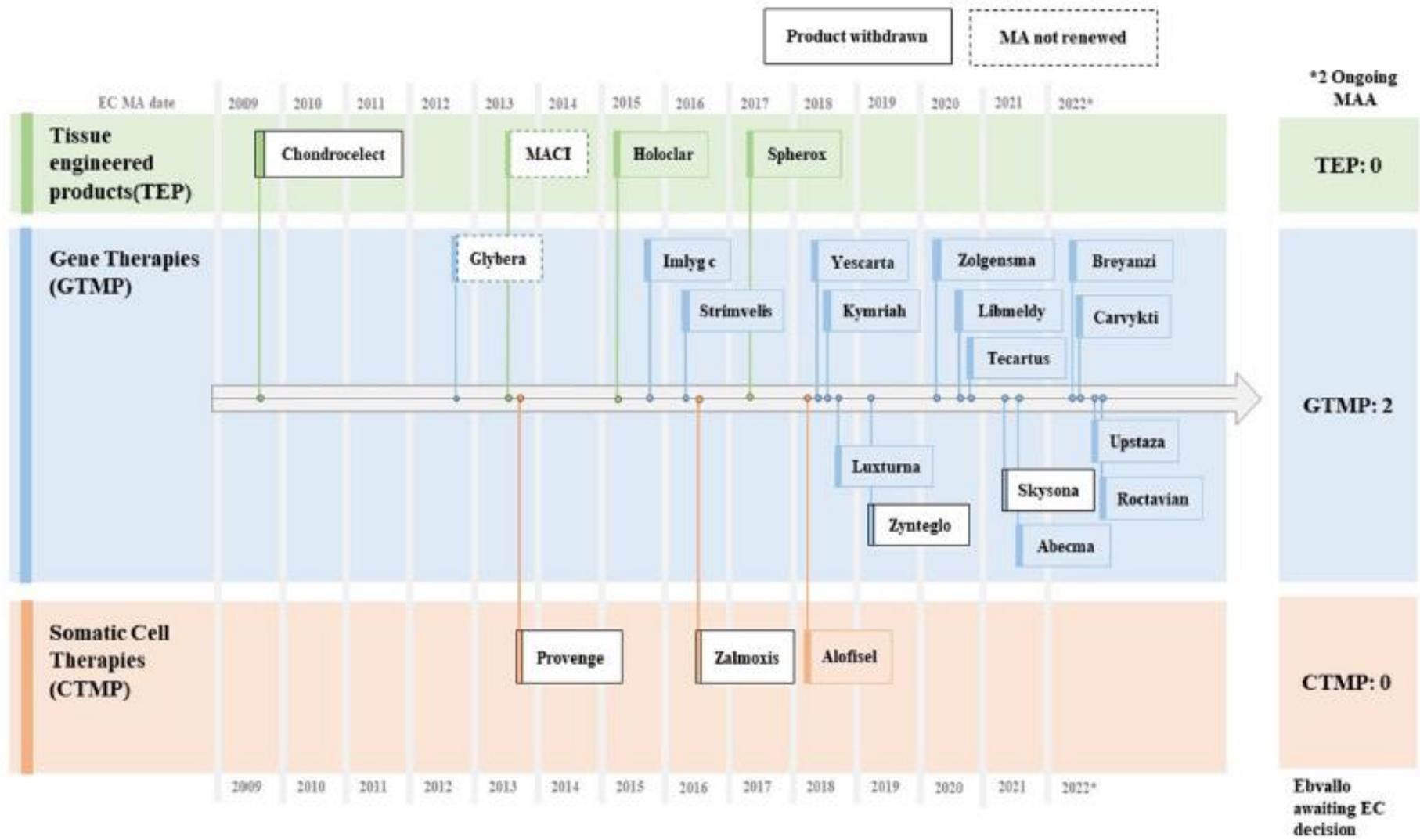
preventivo ou de diagnóstico“	função distinta da desempenhada no doador“	
-------------------------------	--	--

O marco regulatório para a área é de suma importância para a temática do acesso, pois possibilita o registro de produtos medicinais de terapias avançadas serem avaliados e registrados na agência sanitária para futura comercialização e entrada no mercado dos países. O reflexo do hiato entre o primeiro produto de terapia avançada registrado no EMA comparado a ANVISA, conforme citado anteriormente, reflete no número de produtos disponíveis também no Brasil.

O levantamento abaixo demonstra as principais área terapêuticas em que estes produtos estão inseridos e o total de produtos registrado por agência (Figura 2).

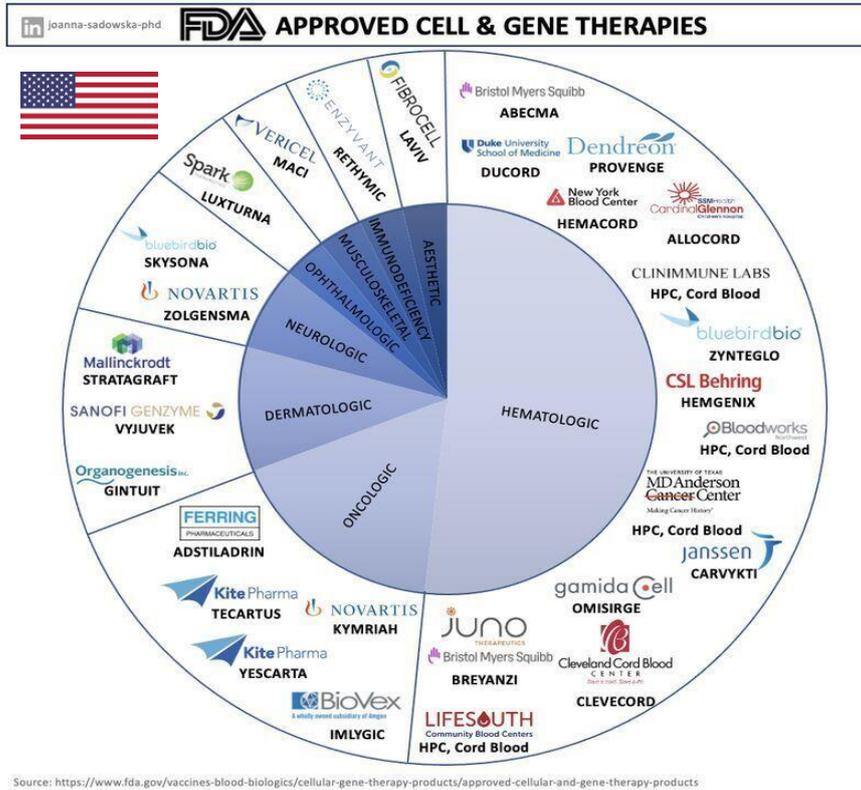
Um total de 23 produtos de terapia celular e gênica foram registrados até Outubro de 2022 no EMA <sup>14</sup>.

**Figura 1.** Terapias genéticas e celulares aprovadas no EMA até 2022.



Um total de 29 produtos de terapia celular e gênica foram até o momento registrados no FDA até 2023, conforme apresentado na Figura 2.

**Figura 2.** Terapias genéticas e celulares aprovadas no FDA até 2023 (EUA).

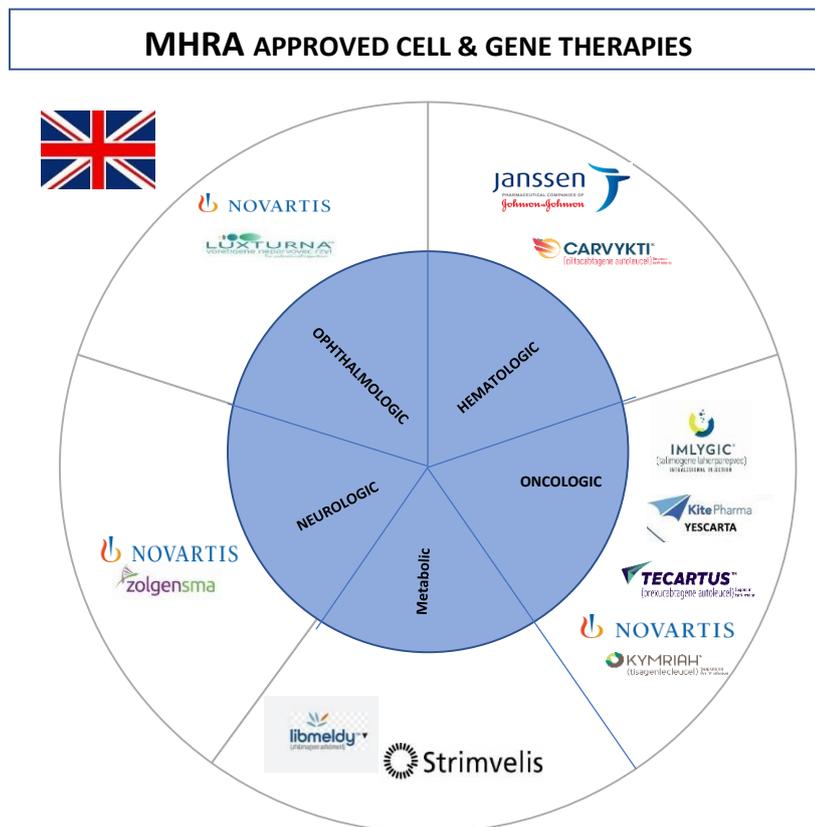


**Indicação em bula dos produtos de terapia celular e gênica aprovada para o uso pelo FDA:**

- Hematologia (52%)
- Oncologia (17%)
- Dermatologia (10%)
- Neurologia (7%)
- Oftalmologia (3.5%)
- Músculo esquelético (3.5%)
- Imunodeficiência (3.5%)
- Aplicação estética (3.5%)

Um total de 09 produtos de terapia celular e gênica foram até o momento registrados no MRHA.

**Figura 3.** Terapias genéticas e celulares aprovadas na MHRA (Reino Unido).

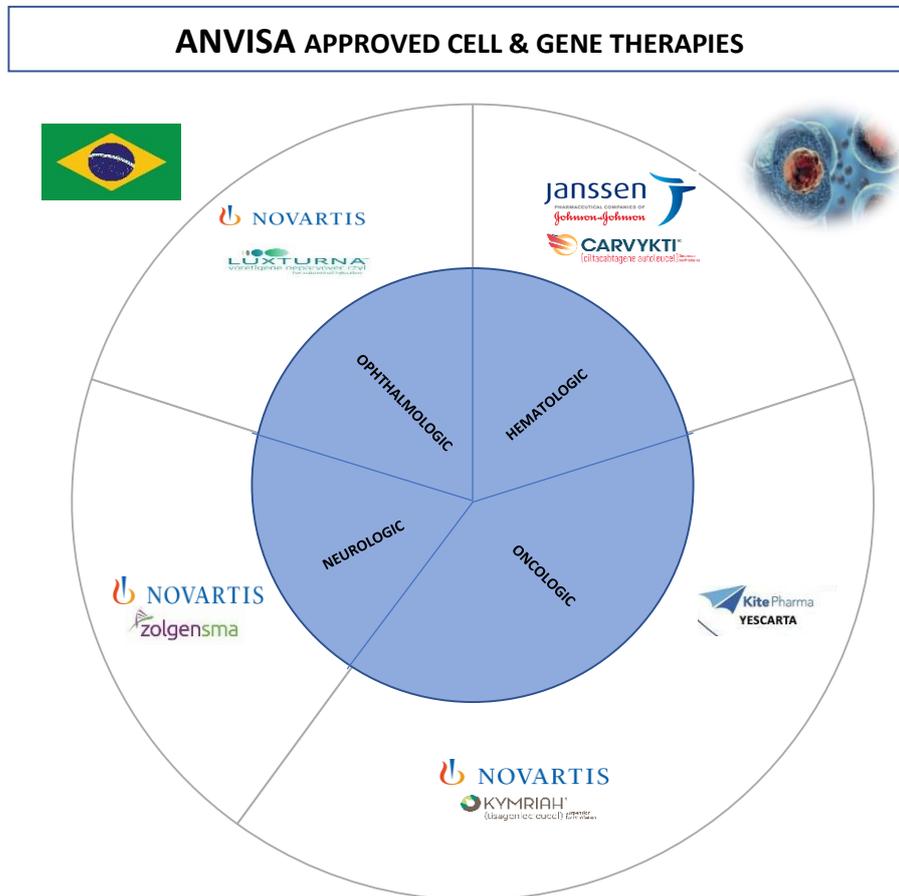


Indicação em bula dos produtos de terapia celular e gênica aprovada para o uso pela **MHRA**:

- Oncologia (45%)
- Doenças Metabólicas (22%)
- Oftalmologia (11%)
- Neurologia (11%)
- Hematologia (11%)

Um total de 05 produtos de terapia celular e gênica foram até o momento registrados na ANVISA (Brasil).

**Figura 4.** Terapias genéticas e celulares aprovadas na ANVISA.

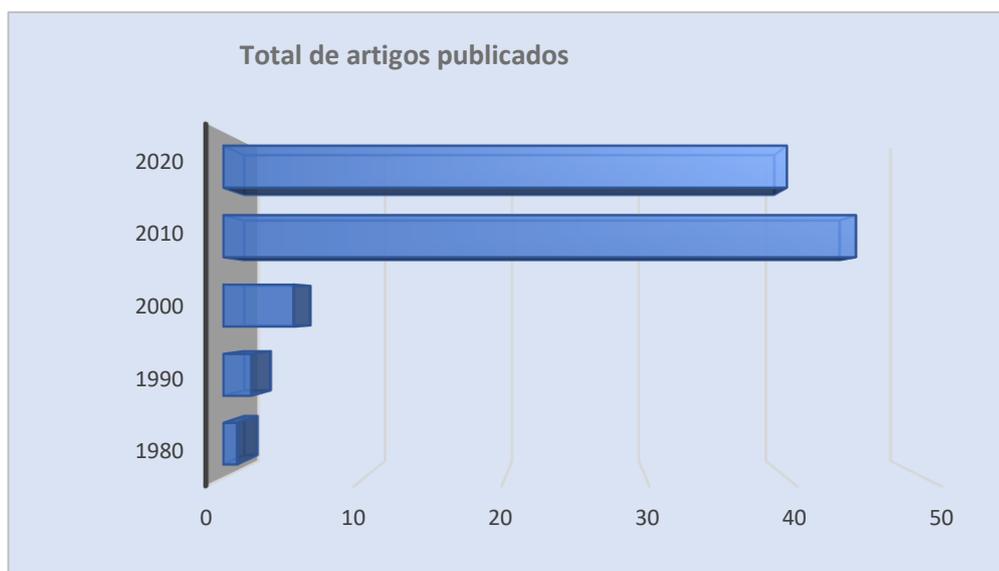


Indicação em bula dos produtos de terapia celular e gênica aprovada para o uso pela ANVISA:

- Oncologia (40%)
- Hematologia (20%)
- Oftalmologia (20%)
- Neurologia (20%)

Observamos com na Figura 5 que após o marco regulatório do EMA em 2009 houve um aumento significativo da produção científica na área e conseqüentemente o conhecimento científico sobre este tipo de terapia. Mostrando um crescimento expressivo na produção científica após o ano 2010 e uma possível relação do marco regulatório de terapias avançadas na EMA com o incentivo à produção científica nessa área.

**Figura 5.** Total de artigos publicados relacionados a terapias avançadas desde 1980.



As características dos estudos incluídos na revisão: autor, objetivos, população, aspectos metodológicos são apresentados no quadro síntese a seguir (Quadro 6).

Em 1989 o primeiro paciente das terapias medicinais avançadas recebeu o tratamento com linfócitos modificados por um retrovírus através de um ensaio clínico. Durante mais de três décadas muito vem sendo discutido sobre o conceito das terapias avançadas, os desafios e os fatores limitantes para promover o acesso desses tratamentos aos pacientes. O aumento considerável na produção científica e desenvolvimento de novos produtos principalmente nas últimas décadas vem tornando a promessa das terapias medicinais avançadas e a medicina de precisão uma realidade aos pacientes com doenças genéticas, cânceres, entre outras que limitam a vida do indivíduo e familiares.

Nas últimas décadas os pesquisadores, reguladores e sanitaristas, investidores, setor produtivo, entre outros grupos envolvidos vêm desenvolvendo plataformas aplicáveis à realidade de cada país para que o desenvolvimento de produtos de terapias avançadas com qualidade medicinal e terapêutica fosse possível. Do ponto de vista regulatório e sanitário, podemos observar uma evolução na regulação da área. Iniciamos com o exemplo da European

Medicine Agency (EMA) que por volta de 2001 registrou as primeiras regulações aplicadas a área com a Diretriz 2001/83/EC, seguida pela Regulação 726/2004/EC. Com os avanços científicos de novos produtos baseados em terapias com células somáticas, genéticas ou de engenharia tecidual surgiu uma nova necessidade em atualizar essa regulação.

Ao final de 2008 as discussões que suportariam o marco regulatório em 2009 através da Diretriz 2009/120/EC foram definidas afim de garantir a segurança e eficácia para os pacientes e a disponibilidade dos produtos em toda a União Européia.

A agência norte-americana (Food and Drug Agency - FDA) junto núcleo CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) desenvolveu o RMAT (Regenerative Medicine Advanced therapy) para suportar no desenvolvimento das diretrizes e regulações com os sanitaristas e especialistas da área. No FDA é importante destacar a “Section 351 of the Public Health Service Act (PHSA) e FDCA and Title 21 CFR 600-680”.

Após a leitura na íntegra dos artigos, foram identificados os seguintes desafios para o acesso às terapias avançadas: Equipamentos, Estrutura e Materiais aplicáveis; Contratos e Acordos de financiamento; Cadeia do produto com rastreabilidade por todos os locais em que o mesmo passar; Infraestrutura geral de produção e Manejo dessas terapias; Acreditações e certificações para os serviços e profissionais que forem utilizar estes produtos; Equipe médica e não médica capacitada no manejo do produto; Manejo de eventos adversos, Reações adversas, entre outros tipos de reações; Necessidade de adequação da regulação sanitária e de preço para estes produtos; Preço, Definição de modelos de acordo devido ao alto custo destes medicamentos; Políticas de ciência e tecnologia; Políticas de incentivo fiscal para pesquisa destas áreas; Desenvolvimento de contratos para pagamento com base em evidências robustas; Geração de evidências ao longo prazo e estudos de custo-efetividade e Plano de acompanhamento de pós-marketing e geração de evidências de efetividade e segurança junto as agências regulatórias.

**Quadro 6.** Quadro síntese com as principais informações dos estudos.

<b>ID</b>	<b>AUTOR/ANO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>POPULAÇÃO DE ESTUDO</b>	<b>TIPIFICAÇÃO METODOLÓGICA</b>
<b>1</b>	Aguilera-Cobos, L. et al, 2022	Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review	Identificar as principais barreiras de avaliação dos produtos de terapia avançada e a sua transição para a prática clínica	Barreiras na prática clínica do uso de terapias avançadas	Revisão sistemática
<b>2</b>	Alseraihy, A et al, 2022	Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Special Article on Key Elements in Quality and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy	Desafios para definir um padrão de qualidade ótimo em HSCT e terapia celular	Infraestrutura de qualidade para manipulação de HSCT e terapia celular	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
<b>3</b>	Balkhi, B. et al., 2022	Efficacy, safety and cost of gene therapy medicinal products in the U.S. and Europe	Análise comparativa da segurança e eficácia de produtos de terapia gênica nos US e EU	Terapia Gênica	Análise comparativa
<b>4</b>	Beetler, D. J et al., 2023	The evolving regulatory landscape in regenerative medicine	Descrever o cenário regulatório em evolução na medicina regenerativa	Cenário regulatório da medicina regenerativa	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
<b>5</b>	Cuende, N. et al., 2022	Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products	Apoiar a decisão do comitê de ética de terapias celulares e gênicas na isenção hospitalar do	Acesso a produtos medicinais de terapias avançadas	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica

			ponto de vista de segurança e interesses éticos do paciente.		
6	Gaviglio, A. M. et al., 2023	Gene-targeted therapies: Towards equitable development, diagnosis, and access	Discussão sobre o desenvolvimento da equidade, diagnóstico e acesso em ATMPs	Equidade para produtos de ATMPs em pacientes de doenças raras	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
7	Gonçalves, E. et al., 2022	Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions	Promover a discussão sobre padrão de Health Technology Assessment (HTA) para ATMPs	Padrão em HTA para os produtos de terapia avançada	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
8	Huang, Y. J. et al., 2022	Orphan drug development: The impact of regulatory and reimbursement frameworks	Discutir sobre o cenário regulatório e reembolso de drogas órfãs	Regulatório e reembolso de drogas órfãs	Análise teórica-conceitual com base nas legislações, regulações e documentos oficiais dos USA, EU, Australia, Japan, and Taiwan e outra literatura (last accessed September 16, 2021 unless otherwise stated).
9	Iglesias-Lopez, C et al., 2023	Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries	Promover uma análise comparativa das recomendações de reembolso no National Health Authorities (NHAs) em diferentes países da Europa.	8 países da Europa com registro de ATMPs	Busca e comparação das recomendações de reembolso do NHA para os produtos de ATMPs aprovados na EU em 8 países (EU8: Ireland,

					England/Wales, Scotland, The Netherlands, France, Germany, Spain, and Italy).
10	Landfeldt, E. et al., 2022	Gene Therapy for Neuromuscular Diseases: Health Economic Challenges and Future Perspectives	Discutir sobre as perspectivas futuras de terapias gênicas em doenças neuromusculares	Pacientes com doenças neuromusculares elegíveis a terapia gênica	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
11	Lederer, C. W. et al., 2022	Catching Them Early: Framework Parameters and Progress for Prenatal and Childhood Application of Advanced Therapies	Discutir parâmetros para uso de terapias avançadas em pré-natal e infância	População pediátrica	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
12	Lee, S et al., 2023	Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: With a focus on South Korea and the EU	Avaliar o cenário regulatório, de preço, reembolso na Coreia do Sul e em UK	Korea do Sul e EU	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
13	Olry de Labry-Lima, A. et al., 2023	Challenges for Economic Evaluations of Advanced Therapy Medicinal Products: A Systematic Review	Avaliar o tema da adoção de produtos de ATMPs necessitam de evidências robustas de seu custo-efetividade	Produtos medicinais de terapias avançadas	Revisão sistemática
14	Pizevska, M. et al., 2022	Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective	Analisar a perspectiva dos produtos medicinais de terapia avançada na Europa	Produtos medicinais de terapias avançadas com registro na Europa	Análise teórico-conceitual baseada na literatura científica
15	Quinn, C. et al., 2023	Medicaid best price reforms to enable innovative payment models for cell and gene therapies	Determinar o impacto do pagamento, o tamanho do pagador necessário a participar e a percentagem total de vidas cobertas pela compra em acordo baseado em valor (VBPA)	Inovação em modelos de pagamentos de terapias avançadas e gênicas	Simulação de MonteCarlo examinada de três potenciais reformas (Multiple Best Prices, Bundled Sales, and National Pooling)
16	Sachetti, C. G. et al., 2022	Landscape of Brazilian research and development public funding in advanced therapies: lessons learned and a roadmap for middle-income economies	Lições aprendidas e caminhos do financiamento do desenvolvimento de terapias avançadas no Brasil	Investimentos em terapias avançadas no Brasil	Análise descritiva de dados secundários

17	Natividad C. et al., 2022	Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products	Refletir sobre as questões éticas relativas à aplicação de isenção hospitalar (HE) do ponto de vista do paciente, incluindo relação risco-benefício, acessibilidade e transparência, enquanto fornece evidências de que o HE não deve ser considerado um canal para intervenções baseadas em medicamentos de terapia avançada (ATMP) não comprovadas e antiéticas	Terapia Gênica, Acesso do paciente e Questões éticas	Análise descritiva de dados secundários
----	------------------------------	---	---	--	---

## CONCLUSÃO

Esta revisão corroborou para o mapeamento dos inúmeros desafios identificados para assegurar o amplo acesso as terapias medicinais avançadas aos pacientes. Trata-se de um desafio global que envolve a ação de muitos *stakeholders*. Vale ressaltar a complexidade deste tema devido aos fatores limitantes de produção científica, por ser uma produção induzida pelos marcos regulatórios e por serem recentes, com pouca literatura científica disponível.

Além disso, apesar do hiato entre o marco regulatório ocorrido no EMA e o marco regulatório da ANVISA é possível observar que mesmo os países que tiveram seus primeiros registros de produtos em décadas anteriores ainda enfrentam inúmeros desafios para assegurar o amplo acesso destes produtos a população indicada.

O impacto dos custos de produção e do preço ao final do produto é um dos grandes desafios para o amplo acesso. O elevado custo destes produtos exige uma interlocução entre o setor produtivo, financiadores e as instituições de pesquisa e desenvolvimento, por exemplo.

Sendo assim o estudo conclui que o amplo acesso aos produtos de terapia avançada passa por discussões como a criação de políticas de pesquisa e desenvolvimento, capacitação, infraestrutura, barateamento dos custos de produção, legislações sanitárias e acordos contratuais em diversos países, sendo este um desafio a ser resolvido nos próximos anos pelos países de todo o mundo, na tentativa de promover o amplo acesso aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Obach M and Vallano A (2019) Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Front. Pharmacol.* 10:921. doi: 10.3389/fphar.2019.00921
2. European Medicines Agency. EMA. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>; [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC\\_505\\_2021\\_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255); Cellular & Gene Therapy Guidances | FDA; <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA acessado em 16/11/2022 às 20 horas <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC\_505\_2021: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC\\_505\\_2021\\_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255)
5. Food and Drug Administration. FDA com os guias de terapias celular e genética: [Cellular & Gene Therapy Guidances | FDA](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products)

6. Food and Drug Administration. FDA: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
7. Food and Drug Administration. FDA para produtos de terapia celular: [Cellular Therapy Products | FDA](#)
8. European Medicines Agency. EMA para produtos de terapias avançadas: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
9. European Medicines Agency. EMA para Terapias Avançadas: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
10. Constituição Federal de 1988: [http://conselho.saude.gov.br/web\\_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicao/federal.pdf](http://conselho.saude.gov.br/web_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicao/federal.pdf)
11. ChondroCelect. Disponível: ChondroCelect | European Medicines Agency (europa.eu) download (fda.gov) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>
12. Food and Drug Administration. FDA: <https://www.fda.gov/media/78511/download?attachment>
13. ZOLGENSMA. Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf(novartis.com.br) <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf>
14. European Medicines Agency. EMA para Terapias Avançadas. <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-da-ema-comite-para-as-terapias-avancadas-committee-for-advanced-therapies-cat/?lang=pt-pt>  
European Medicines Agency. EMA para Terapias Avançadas: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorized-medicines>
15. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. para terapias avançadas: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Convergência Regulatória: [Convergência Regulatória — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#)
17. Food and Drug Administration. FDA: Bula do Provenge: [download \(fda.gov\)](#)
18. European Medicines Agency. EMA. Bula do ChondroCelect na EMA: [ChondroCelect | European Medicines Agency \(europa.eu\) download \(fda.gov\)](#)
19. Bula do Zolgensma: [Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf \(novartis.com.br\)](#)
20. RENETA | Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas: [92716b1460bdc1e1da4d56813cb91f27c853d9.pdf \(reneta.org.br\)](https://www.reneta.org.br/92716b1460bdc1e1da4d56813cb91f27c853d9.pdf)
21. Gozzo L, Romano GL, Romano F, Brancati S, Longo L, Vitale DC and Drago F (2021) Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison

- Among 3 European Countries. *Front. Pharmacol.* 12:755052. doi: 10.3389/fphar.2021.755052
22. Washington Luiz Abreu de Jesus 1, Marluce Maria Araújo Assis 2 (2010). Revisão sistemática sobre o conceito de acesso nos serviços de saúde: contribuições do planejamento.
  23. Acero, Liliana. "Framing regenerative medicine: culturally specific stories of an emerging technoscience." *BioSocieties* 17 (2021): 644 - 675.
  24. Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Ponce-Polo A, Blasco-Amaro JA, Epstein D. Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health Policy.* 2022 Dec;126(12):1248-1255. doi: 10.1016/j.healthpol.2022.10.007. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36283859.
  25. Alseraihy A, McGrath E, Niederwieser D, Chabannon C, Szer J, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA, Orchard K, Schwartz J, Rasheed W, Koh M, Kröger N, Kodera Y, Fakhri RE, Worel N, Manson L, Rintala T, Tabakhi A, Savani B, Gergis U, Sureda A, Eldridge PW, Yakoub-Agha I, Hamadani M, Weisdorf D, Greinix H, Aljurf M. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Special Article on Key Elements in Quality and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2022 Aug;28(8):455-462. doi: 10.1016/j.jtct.2022.04.003. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35413459.
  26. Balkhi B. Efficacy, safety and cost of gene therapy medicinal products in the U.S. and Europe. *Drugs of Today (Barcelona, Spain : 1998).* 2022 May;58(5):223-240. DOI: 10.1358/dot.2022.58.5.3331005. PMID: 35535814.
  27. Danielle J. Beetler, Damian N. Di Florio, Ethan W. Law, Chris M. Groen, Anthony J. Windebank, Quinn P. Peterson, DeLisa Fairweather, The evolving regulatory landscape in regenerative medicine, *Molecular Aspects of Medicine*, Volume 91, 2023, 101138, ISSN 0098-2997, <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101138>.
  28. Natividad Cuende, Rachele Ciccocioppo, Miguel Forte, Jacques Galipeau, Laertis Ikononou, Bruce L. Levine, Alok Srivastava, Patricia J. Zettler, Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products, *Cytotherapy*, Volume 24, Issue 7, 2022, Pages 686-690, ISSN 1465-3249, <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.007>.
  29. Gaviglio AM, Skinner MW, Lou LJ, Finkel RS, Augustine EF, Goldenberg AJ. Gene-targeted therapies: Towards equitable development, diagnosis, and access. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2023 Mar;193(1):56-63. doi: 10.1002/ajmg.c.32032. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36688577.
  30. Gonçalves, E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *Eur J Health Econ* 23, 155–163 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01276-2>
  31. Huang YJ, Chao WY, Wang CC, Chang LC. Orphan drug development: The impact of regulatory and reimbursement frameworks. *Drug Discov Today.* 2022 Jun;27(6):1724-1732. doi: 10.1016/j.drudis.2022.03.002. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257859.
  32. Iglesias-López C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Financing and Reimbursement of Approved Advanced Therapies in Several European Countries. *Value Health.* 2023 Jun;26(6):841-853. doi: 10.1016/j.jval.2022.12.014. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36646280.
  33. Landfeldt E. Gene Therapy for Neuromuscular Diseases: Health Economic Challenges and Future Perspectives. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(6):675-688. doi: 10.3233/JND-221540. PMID: 36314216; PMCID: PMC9697054.
  34. Lederer CW, Koniali L, Buerki-Thurnherr T, Papasavva PL, La Grutta S, Licari A, Staud F, Bonifazi D, Kleanthous M. Catching Them Early: Framework Parameters and

- Progress for Prenatal and Childhood Application of Advanced Therapies. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 5;14(4):793. doi: 10.3390/pharmaceutics14040793. PMID: 35456627; PMCID: PMC9031205.
35. Lee SungKyung, Lee Jong Hyuk, Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: With a focus on South Korea and the EU, *Frontiers in Public Health*, Vol:11, 2023, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2023.1109873>, DOI=10.3389/fpubh.2023.1109873, ISSN=2296-2565
  36. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jun;87(6):2428-2443. doi: 10.1111/bcp.14275. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32154598; PMCID: PMC8247439.
  37. Pizevska Maja, Kaeda Jaspal, Fritsche Enrico, Elazaly Hisham, Reinke Petra, Amini Leila, Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective, *Frontiers in Medicine* VOLUME=9, 2022, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.757647>, DOI=10.3389/fmed.2022.757647, ISSN=2296-858X
  38. Casey Quinn, Michael Ciarametaro, Brian Sils, Sharon Phares & Mark Trusheim (2023) Medicaid best price reforms to enable innovative payment models for cell and gene therapies, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 23:2, 191-203, DOI: 10.1080/14737167.2023.2159813 To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2159813>
  39. Camile Giaretta Sachetti, Augusto Barbosa Júnior, Antonio Carlos Campos de Carvalho, Antonia Angulo-Tuesta, Everton Nunes da Silva, Landscape of Brazilian research and development public funding in advanced therapies: lessons learned and a roadmap for middle-income economies, *Cytotherapy*, Volume 24, Issue 11, 2022, Pages 1158-1165, ISSN 1465-3249, <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.06.004>.
  40. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.