

CAMILE GIARETTA SACHETTI

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL: DESAFIOS E
OPORTUNIDADES DA PESQUISA AO ACESSO

BRASÍLIA – DF

2023

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

CAMILE GIARETTA SACHETTI

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL: DESAFIOS E
OPORTUNIDADES DA PESQUISA AO ACESSO

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

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Campos de
Carvalho

BRASÍLIA - DF

2023

CAMILE GIARETTA SACHETTI

PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL: DESAFIOS E
OPORTUNIDADES DA PESQUISA AO ACESSO

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

Aprovado em 15 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Everton Nunes da Silva (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof.^a Dra. Maria Sueli Soares Felipe
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Martin Hernan Bonamino
Instituto Nacional do Câncer

Prof. Dr. Carlos Medicis Morel
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.^a Dra. Leonor Maria Pacheco Santos
Universidade de Brasília

RESUMO

Introdução: Os Produtos de Terapias Avançadas (PTA) são biológicos inovadores que prometem revolucionar a forma de tratar as doenças, especialmente as condições raras e as necessidades médicas não-atendidas. Entretanto, representam a categoria mais desafiadora das novas tecnologias, seja pelo seu complexo desenvolvimento quanto pelos altos preços, o que impõe demandas regulatórias específicas. Portanto, promover acesso aos PTA tornou-se um grande desafio para os governos e para as indústrias, sobretudo em países com sistemas de saúde de acesso universal. **Objetivos:** Analisar o panorama dos PTA no cenário brasileiro, a partir da análise do financiamento público em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) e dos desafios e das oportunidades identificados na trajetória da pesquisa ao acesso. **Métodos:** O método foi dividido em dois estudos. O primeiro refere-se à análise da evolução dos investimentos em P&D em PTA realizados pelo Ministério da Saúde (MS) e parceiros entre 2004 e 2020. Tem desenho descritivo, baseado em dados secundários. A base de dados com o investimento em pesquisas e projetos em PTA foi cedida pelo MS, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia. O segundo estudo refere-se à identificação de desafios e de oportunidades enfrentados pela indústria no desenvolvimento clínico, na comercialização e no acesso aos PTA no SUS, em uma perspectiva regulatória. A pesquisa é de natureza descritiva-analítica com abordagem metodológica predominantemente quantitativa, definida por meio de um *survey* com questões estruturadas, direcionadas a representantes de empresas que comercializam PTA. **Resultados:** Os investimentos coordenados pelo MS (61,5%) em parceria com órgãos de ciência e tecnologia, educação e economia (38,5%) consistiram em Int\$137,35 milhões em 282 projetos de PTA. O financiamento contemplou pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação (67% do total) e projetos de implantação ou manutenção de infraestrutura de centros de pesquisa (32,98%). Em convergência global, a terapia celular foi o PTA que mais se beneficiou de investimento público, especialmente em pesquisas básicas e pré-clínicas. As áreas da cardiologia e da neurologia foram o foco principal dos ensaios clínicos. O *survey* contemplou 10 empresas farmacêuticas estrangeiras. De modo geral, os participantes avaliaram que o Brasil possui um sistema regulatório bem

estabelecido, especialmente quanto ao processo de registro sanitário pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A interação da Anvisa com o setor regulado, a harmonização dos sistemas de avaliação sanitária e de análise ética com outros países e o tempo de análise na avaliação de biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) destacam-se como positivos. Por outro lado, é necessário avançar na precificação destes produtos e nos atuais métodos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). **Conclusões e Recomendações:** Apesar da necessidade de implementar melhorias na política de financiamento de P&D de PTA no Brasil, bem como em avançar no arcabouço regulatório voltado para precificação e para a ATS, o país deu passos importantes nesse campo e pode servir de referência para países do Sul Global. Para proporcionar à população acesso universal, equitativo e sustentável aos PTA por meio do SUS, recomenda-se promover financiamento contínuo em P&D e construir políticas específicas para promoção do Complexo Econômico-Industrial da Saúde nacional, orientados para a missão que considera o valor para a saúde pública. Adicionalmente, considerando o crescente número de aprovações de PTA nos próximos anos e o impacto financeiro no SUS, sugere-se considerar abordagens explícitas de definição de prioridades para apoiar a ATS, bem como implementar modelos inovadores de financiamento, especialmente o compartilhamento de risco e o co-financiamento entre diferentes partes interessadas, como público-público e/ou participação público-privada (*Blended Finance*).

Palavras-Chave: Produtos de Terapias Avançadas; Brasil; Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico; Financiamento Público; Sistema Único de Saúde; Marcos Regulatórios.

ABSTRACT

Introduction: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) are innovative biologics that holds the promise of revolutionizing treatments, particularly for rare diseases and unmet medical needs. However, they represent the most challenging category of new technologies, both due to their complex development and high prices, which impose specific regulatory demands. Therefore, promoting access has become a major challenge for governments and industries, especially in countries with universal and comprehensive health care. **Goals:** The first aim of this study was to analyze the evolution of Research and Development (R&D) investments made by the Ministry of Health (MoH) of Brazil and partners in the ATMP. Second, it was identify the industry's experience in clinical development, marketing authorization and access to ATMPs through the Unified Health System (SUS, acronym in Portuguese), from a regulatory perspective. **Methods:** A descriptive analysis was performed based on secondary data to achieve the first aim. Additionally, a survey containing structured questions was conducted among research participants who work at companies that commercialize ATMP, and a descriptive analysis was performed. **Results:** The investments coordinated by the MoH (61.5%) in partnership with S&T, education, and economy sectors (38.5%) consisted of Int\$137.35 million in 282 ATMP projects. Funding included scientific, technological, and innovation research (67% of the total amount) and projects to implement or maintain infrastructure in selected research centers (32.98%). On the global convergence, cell therapy was the ATMP that most benefited from public investment, especially basic and preclinical research. Cardiology and Neurology were the focus of clinical trials. The survey included 10 foreign pharmaceutical companies. Overall, participants assessed that Brazil has a well-established regulatory system, especially the sanitary registration by the National Health Surveillance Agency (Anvisa), which ensures the quality, safety, and efficacy of the products. The Agency's interaction with the regulated sector, the harmonization of sanitary and ethical assessment systems with other countries, and the analysis time in the biosafety assessment of Genetically Modified Organisms (GMOs) stand out as positive in industry's evaluation. On the other hand, it is important to advance the pricing regulation and health technology

assessment (HTA) for these products since Brazilian regulations do not establish specific criteria for ATMP. **Conclusions and recommendations:** Despite the need to implement improvements in the Brazilian investment policy of R&D of ATMPs, as well as to advance regulatory improvements (especially in pricing and HTA), Brazil has made important progress and can serve as a benchmark for other countries with socio-economic similarities. To provide the population with universal, equitable and sustainable access to ATMP in the SUS, it is recommended to promote continuous financing of R&D and create effective public policies to promote the national Health Economic-Industrial Complex, based on a mission-oriented that considers value for public health. Considering the increasing number of approvals of cell and gene therapies in Brazil in the coming years and the financial impact on the SUS, it is suggested to consider explicit priority-setting approaches to support HTA, as well implement encourages innovative models of financing, especially those that consider risk-sharing and co-financing between combinations of interested parties, such as public-public and/or public-private participation (Blended Finance).

Key-words: Advanced Therapy Medicinal Products; ATMP; Brazil; Scientific Research and Technological Development; Financing, Government; Unified Health System; Regulatory Frameworks for Health

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Diagrama do processo de tratamento de células CAR-T..... | 9 |
| Figura 2. Caminho regulatório para anuência de ensaios clínicos, autorização de comercialização, e acesso ao mercado público de PTA no Brasil..... | 29 |
| Figura 3 - Evolução do financiamento do MS e parceiros para os PTA no período 2004-2020..... | 39 |
| Figura 4 - Proporção (%) do valor financiado em PTA pelo MS e os diferentes parceiros setoriais em editais nacionais, Brasil, 2004-2020 | 40 |
| Figura 5 – Distribuição (em %) de pesquisas clínicas em PTA por área da medicina | 43 |
| Figura 6 - Classificação do grau de desafio (maior, médio, menor) relacionado as diferentes autoridades regulatórias responsáveis pela autorização de ensaios clínicos no Brasil..... | 47 |
| Figura 7 - Avaliação dos aspectos relacionados a autorização de um PTA pela CONEP | 48 |
| Figura 8 - Avaliação dos aspectos relacionados a autorização de um OGM pela CTNBio | 49 |
| Figura 9 - Avaliação dos aspectos relacionados à autorização de um ensaio clínico pela Anvisa | 50 |
| Figura 10 - Avaliação das universidades e/ou centros de pesquisas brasileiros que conduzem ensaios clínicos em PTA | 50 |
| Figura 11 - Avaliação dos aspectos relacionados ao registro de PTA na Anvisa | 52 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Estratificação do número de projetos e quantidade financiada em PTA pelo MS e parceiros, por tipo de PTA, Brasil, 2004-2020 | 40 |
| Tabela 2 - Estratificação do número de projetos e do valor financiado pelo MS e parceiros aos PTA, por tipo de estudo, Brasil, 2004-2020 | 42 |
| Tabela 3 - Estratificação dos projetos em PTA pelo total de número de projetos financiados e pelo valor total financiado, por região, Brasil, 2004-2020 | 44 |
| Tabela 4 - Estratificação das 10 primeiras universidades ranqueadas por número de projetos em PTA financiados, Brasil, 2004-2020 | 45 |
| Tabela 5 - Estratificação das 10 primeiras universidades ranqueadas por valor total financiado em projetos em PTA, Brasil, 2004-2020 | 45 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| Anvisa | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATS | Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CAT | Comitê de Assessoramento Técnico |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CMED | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| CPC | Centros de Processamento Celular |
| CTNBio | Comissão Técnica Nacional de Biossegurança |
| Conep | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| Conitec | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias |
| Decit | Departamento de Ciência e Tecnologia |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| MCDA | <i>Multi-criteria decision analysis</i> |
| MEA | <i>Managed Entry Agreements</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| NHS | <i>National Health System</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIH | <i>National Institutes of Health</i> |
| OGM | Organismos Geneticamente Modificados |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PPSUS | Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde |
| PTA | Produtos de Terapias Avançadas |
| RWE | <i>Real World Evidence</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |

SUMÁRIO

| | | |
|--------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 5 |
| 2.1. | GERAL..... | 5 |
| 2.2. | ESPECÍFICOS..... | 5 |
| 2.2.1. | Objetivo Específico 1 | 5 |
| 2.2.2. | Objetivo Específico 2 | 5 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 5 |
| 3.1. | Conceitos e características..... | 5 |
| 3.2. | Desafios 9 | |
| 3.3. | Panorama Internacional..... | 18 |
| 3.4. | PTA aprovados para comercialização | 19 |
| 3.5. | Panorama global dos ensaios clínicos em andamento..... | 20 |
| 3.6. | Cenário nacional..... | 20 |
| 4 | MÉTODOS..... | 26 |
| 4.1. | MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 1 | 26 |
| 4.1.1. | Contexto do estudo..... | 26 |
| 4.1.2. | Desenho do estudo..... | 27 |
| 4.1.3. | Variáveis e fontes | 27 |
| 4.1.4. | Análise dos dados | 28 |
| 4.2. | MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 2 | 29 |
| 4.2.1. | Contexto do Estudo | 29 |
| 4.2.2. | Desenho do estudo..... | 34 |
| 4.2.3. | Variáveis e Fontes | 35 |
| 4.2.4. | Análise dos dados | 36 |
| 5 | RESULTADOS | 38 |
| 5.1 | RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1 | 38 |
| 5.2 | RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2 | 46 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 56 |
| 6.1. | DISCUSSÃO RELACIONADA AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1..... | 56 |
| 6.2. | DISCUSSÃO RELACIONADA AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2..... | 62 |
| 7 | CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES..... | 71 |
| 8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 74 |
| 9 | REFERÊNCIAS | 77 |
| | APÊNDICE A - ROTEIRO DO QUESTIONÁRIO | 102 |

| | |
|---|------------|
| APÊNDICE B – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO | 123 |
| APÊNDICE C – ARTIGO CIENTÍFICO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO | 144 |
| ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 178 |

1 INTRODUÇÃO

Os recentes avanços da pesquisa biomédica e da biotecnologia tem promovido o desenvolvimento de terapias para uso humano, revolucionando a forma de tratar as doenças e impactando os sistemas de saúde globais(1–3). Em especial, os produtos de terapia celular e gênica surgiram como uma das inovações terapêuticas mais significativas da medicina regenerativa (4–6). Portanto, promover o acesso a essas terapias tornou-se um grande desafio para pesquisadores, para o setor farmacêutico e para os governos nacionais, principalmente em países de baixa e média renda e com sistemas de saúde de acesso universal (7–13).

Os Produtos de Terapias Avançadas (PTA) representam uma categoria inovadora de produtos biológicos a base de células, genes e tecidos que possuem características distintas e únicas quando comparados com os biológicos tradicionais(1,14). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) definiu-os como Produtos de Terapia Celular, Produtos de Terapia Gênica e Produtos de Engenharia Tecidual(1). Os PTA estão na vanguarda da inovação, oferecendo opções de tratamentos para doenças que atualmente têm pouca ou nenhuma opção de tratamento eficaz(6). O potencial curativo se deve ao fato dessas terapias abordarem mecanismos genéticos ou celulares subjacentes da doença, o que possibilita curar doenças nas quais os medicamentos tradicionais provaram ser ineficientes até o momento(14).

Atualmente, os PTA representam uma das áreas de maior crescimento (15). Dentre eles, as terapias celulares e gênicas baseadas em vetores virais alcançaram resultados clínicos promissores para o tratamento de uma variedade de doenças. Inúmeros estudos demonstram que as terapias de células T expressando o receptor de antígeno quimérico (CAR, do inglês *chimeric antigen receptor*) produziram resultados relevantes no tratamento de neoplasias hematológicas, como linfomas, leucemias e mielomas, alcançando excelentes taxas de resposta e sobrevida livre de progressão de doença quando comparadas à quimioterapia tradicional (16–19).

Em 2003, a China foi o primeiro país a aprovar a comercialização de uma terapia gênica (20), o que ocorreu somente em 2012 nos países da União

Europeia(21) e em 2017 nos Estados Unidos(22). No Brasil, o marco regulatório para registro de PTA é recente(23). Em 2020, a Anvisa concedeu autorização às duas primeiras terapias gênicas (24,25) comercializadas por indústrias farmacêuticas estrangeiras.

Apesar das enormes expectativas associadas aos PTA para o tratamento e potencial cura de doenças, atualmente representam a categoria mais desafiadora entre os novos produtos farmacêuticos. Primeiro, pela fabricação complexa, a qual exige equipamentos, processos e habilidades de fabricação altamente especializados(12,26–28). Segundo, pela disponibilidade limitada de dados clínicos de eficácia e segurança (26,29,30). Terceiro, pelas demandas regulatórias e de farmacovigilância específicas (1,2,31,32). Quarto, pela logística e pela necessidade de organização da infraestrutura de atenção à saúde (11–13,33).

Adicionalmente, um dos grandes obstáculos a serem superados para permitir o acesso a essas terapias está relacionado aos preços milionários por tratamento de cada paciente (34,35). Os altos preços são justificados pela indústria pela promessa de curar as doenças (entrega de valor em saúde), aliada aos elevados custos de desenvolvimento, pequenos mercados e altas despesas de fabricação e controle de qualidade(4). Entretanto, há que se considerar que a grande maioria dos PTA, em especial as terapias de CAR-T, foram apoiadas em suas fases iniciais de P&D por financiamento público(36) e, posteriormente, licenciadas para as grandes empresas.

A preocupação a respeito do impacto dos PTA no orçamento farmacêutico dos sistemas de saúde é global e representa um desafio para a sustentabilidade, sobretudo aqueles de acesso universal e integral como o Sistema Único de Saúde (SUS). Neste sentido, os governos estão enfrentando o desafio de criar um equilíbrio entre garantir a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde e incentivar a inovação e o desenvolvimento de novas terapias (37). Países com indústria mais desenvolvida, como Estados Unidos, Reino Unido, Japão e China têm liderado a corrida pelo desenvolvimento dos PTA, investindo bilhões de dólares de financiamento público e privado ao setor (20,33,38–43).

É consenso mundial de que o investimento público em P&D em saúde acelera a translação do conhecimento para a prática clínica. Nos PTA, a

academia ocupa o pioneirismo no desenvolvimento das plataformas tecnológicas líderes de mercado (43–45). Globalmente, a maior parte dos investimentos de alto risco e custos envolvidos no fornecimento da infraestrutura permaneceu com instituições acadêmicas e financiamento público(15).

Entretanto, na literatura, não há dados sistematizados sobre o investimento público em P&D de PTA em países do Sul Global. Desta forma, é importante identificar o esforço brasileiro na alocação de recursos públicos para o financiamento de P&D em PTA, a fim de entender os processos de tomada de decisão sobre o que deve ser financiado e direcionar as políticas públicas na área da pesquisa em saúde.

O Brasil constitui um bom exemplo para analisar o investimento público em P&D em PTA. Primeiro, o país possui desde 2004 uma Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), a qual tem possibilitado investimento contínuo em pesquisas com foco nas demandas do SUS, incluindo a área da biotecnologia (46). Segundo, desde o início de 2000, o Brasil possui dois fundos públicos voltados para o financiamento de pesquisas para os setores da saúde (Fundo Setorial da Saúde – CT-Saúde) e da biotecnologia (Fundo Setorial da Biotecnologia – CT-Biotec), que foram constituídos como principal instrumento do Governo Federal para alavancar o sistema de ciência, tecnologia e inovação (CT&I) do país. Terceiro, o Brasil possui um sistema de saúde com acesso universal e gratuito, compreendendo ações individuais e coletivas de promoção, prevenção e de assistência à saúde, sendo dever constitucional do Estado prover serviços de saúde a mais de 200 milhões de cidadãos e residentes (47). Quarto, há forte dependência tecnológica e produtiva externa (48), e, portanto, a garantia da sustentabilidade do sistema de saúde é fundamental. Quinto, há um esforço coordenado entre vários setores do Estado para priorizar e fomentar pesquisa no SUS, incluindo saúde, educação, C&T, e economia (49). Sexto, o investimento do Ministério da Saúde (MS) na criação de vários Centros de Tecnologia Celular (CTC) para cultivar células em condições de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e na organização de uma Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC) e, mais recentemente, em 2020 (50)(51), no lançamento do Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão - Genomas Brasil(52). Sétimo, o Brasil é um país de renda média-alta, com mais de 210 milhões de habitantes (53). Geralmente, as evidências sobre

investimentos em PTA advêm de países de renda alta.

Dada a relevância da academia, do governo e da indústria para promoção do acesso aos PTA, este projeto de tese objetiva contribuir com informações sistematizadas sobre o financiamento público em P&D e dos desafios e das oportunidades observados pela indústria para desenvolvimento e acesso destes produtos. Essa abordagem se justifica pela necessidade de compreender tais elementos dentro do contexto do SUS. Ao avaliar o investimento público nessa área e ao coletar a experiência da indústria, pretende-se gerar informações inéditas. A presente tese pode subsidiar a tomada de decisão, principalmente ao considerar a sustentabilidade do SUS.

2 OBJETIVOS

2.1. GERAL

Analisar o panorama dos PTA no cenário brasileiro, a partir da análise do financiamento público em P&D e dos desafios e das oportunidades percebidos pela indústria farmacêutica.

2.2. ESPECÍFICOS

2.2.1. Objetivo Específico 1

Analisar a evolução dos investimentos realizados pelo Ministério da Saúde e parceiros na área de PTA, no período de 2004 a 2020.

2.2.2. Objetivo Específico 2

Identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos PTA no cenário nacional, a partir da perspectiva das indústrias farmacêuticas estrangeiras.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Conceitos e características

O progresso científico no setor de biotecnologia levou ao desenvolvimento de terapias inovadoras para tratar doenças que antes eram

consideradas incuráveis(54). Atualmente, as pesquisas na área estão focadas em terapias de alta complexidade baseadas em células, genes e tecidos que possibilitam tratamentos personalizados aos pacientes(55). Os PTA abrangem os Produtos de Terapia Celular, os Produtos de Terapia Gênica e os Produtos de Engenharia Tecidual(1), definidos pela Anvisa como(56):

i. Produtos de Terapia Celular: 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 função distinta da desempenhada no doador;

ii. Produtos de Terapia Gênica: caracterizados como 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, preventivo ou de diagnóstico;

iii. 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.

Em especial, as terapias gênicas e as terapias celulares baseadas em vetores virais estão revolucionando a forma de tratar doenças, permitindo um tratamento altamente personalizado e com a promessa de gerar enormes benefícios terapêuticos. Inicialmente, a tradução desse conceito levou a

resultados encorajadores, mas também decepcionantes em ensaios clínicos(57). Infelizmente, os primeiros ensaios expuseram graves toxicidades relacionadas à terapia, incluindo respostas inflamatórias aos vetores e até a morte. Os problemas encorajaram novas pesquisas básicas que levaram a vetores de transferência de genes mais seguros e eficientes, marcando a última década pela tendência de resultados clínicos positivos utilizando terapias gênicas e celulares(58,59).

As terapias gênicas atuais compreendem abordagens *ex vivo* e *in vivo*. Resumidamente, terapias gênicas *in vivo* envolvem a infusão direta do gene à célula-alvo por meio da infusão do vetor recombinante diretamente no paciente(60). Alternativamente, na *ex vivo*, as células-alvo são retiradas do corpo do paciente e cultivadas em ambiente laboratorial para que um veículo de entrega (vetor) expresse um transgene terapêutico (gene de interesse). Posteriormente, estas células geneticamente modificadas serão transplantadas (reintroduzidas) no paciente(61).

A etapa crucial na terapia gênica *ex vivo* é a entrega eficiente de genes ao tecido/célula alvo por meio dos vetores, que podem ser virais ou não virais. Métodos de entrega não viral para terapia gênica estão sendo estudados, mas a eficiência da entrega de genes ainda é incerta(62). Portanto, embora a fabricação, o escalonamento e a imunogenicidade de vetores virais permaneçam como desafios (62,63), essas plataformas lideraram os resultados bem-sucedidos de ensaios não-clínicos e estudos clínicos e alcançaram a aprovação regulatória nas últimas duas décadas(61,64). A principal razão de usar um vírus como vetor para entrega de genes é empregar sua capacidade natural de infectar células e transportar eficientemente materiais gênicos de interesse para as células hospedeiras(65). Atualmente, as principais estratégias de vetores virais são baseadas em adenovírus (Ad), vírus adeno-associado (AAV), herpes vírus simples (HSV), lentivírus e retrovírus(61).

Uma das promessas que vem revolucionando a oncologia é a terapia com células T expressando o receptor antigênico quimérico (células CAR-T), um PTA inovador que combina a terapia celular e a gênica. Para a produção de células CAR-T, os linfócitos T (células de defesa) são coletados do paciente por aférese e modificados em laboratório (*ex vivo*). A modificação genética ocorre com o auxílio de um vetor viral que introduz um gene no linfócito para passar a

expressar na sua superfície receptores artificiais de antígenos recombinantes ou quiméricos (chamados de CAR). As células são então expandidas em cultura e posteriormente infundidas no paciente para reconhecer o alvo molecular na superfície da célula a ser eliminada(66–68). Além da produção autóloga de células CAR-T (Figura 1), cada vez mais tem se trabalhado na geração de células universais que possam ser utilizadas em todos os pacientes sem provocar rejeição imunológica(69).

Devido à capacidade da terapia gênica em transferir um ou mais ácidos nucleicos terapêuticos para as células de um paciente para corrigir um gene defeituoso, esses tratamentos têm a promessa de curar ou mitigar uma doença que não está respondendo à terapia farmacológica convencional(14,70). Ao contrário da maioria dos tratamentos padrão, as terapias gênicas requerem, usualmente, apenas uma única aplicação(71).

Com décadas de desenvolvimento, as terapias gênicas baseadas em vetores virais alcançaram resultados clínicos promissores com produtos aprovados para o tratamento de uma variedade de doenças, incluindo câncer, doenças infecciosas e doenças monogênicas(65). As terapias de CAR-T têm sido utilizadas predominantemente no tratamento de neoplasias hematológicas, incluindo leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, linfoma e mieloma múltiplo. Tumores sólidos, incluindo melanoma, câncer de mama e sarcoma, são uma grande promessa na pesquisa e desenvolvimento de células CAR-T(72,73).

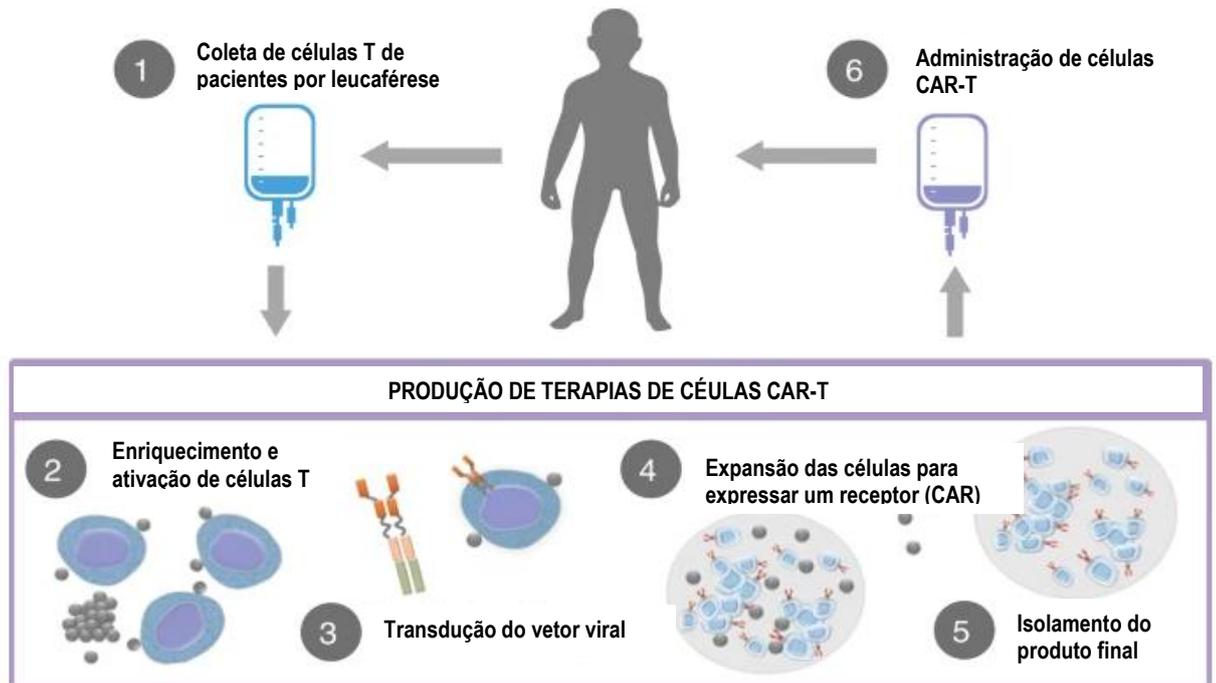


Figura 1 - Diagrama do processo de tratamento de células CAR-T

Fonte: Adaptado de Hucks & Rheingold (2019)(67). Tradução Livre.

Notas: O tratamento para pacientes que recebem terapia com células CAR-T inicia-se com a aférese dos linfócitos T do paciente. Uma vez isolados, são enviados para produzir células CAR-T geneticamente modificadas, que são reprogramadas para facilitar a morte direcionada das células-alvo. O processo de tratamento é concluído com a infusão intravenosa de células CAR-T de volta ao paciente.

3.2. Desafios

Foram identificados inúmeros desafios relacionados aos PTA, incluindo geração insuficiente de evidências de segurança e eficácia não-clínica e clínica(26,29,74,75), manufatura e escalonamento complexos (11,12,26,27,76,77), demandas regulatórias específicas(31,32,75,78), altos custos (reembolso)(55,79,80), prestação de serviços de atenção à saúde(33) e pós-comercialização(79,81). Estes desafios são os principais obstáculos para acesso dos pacientes a essas terapias.

3.2.1 Geração de evidências de segurança e eficácia clínica

O desenvolvimento clínico de PTA encontra desafios específicos devido à natureza do produto e à disponibilidade limitada de dados não clínicos(6). Na maioria dos casos, os PTA requerem desenvolvimento clínico e não clínico complexo, dado que a administração, a distribuição, a duração de ação e a vida útil desses produtos são muitas vezes diferentes e incertas, principalmente quando comparados a maioria dos medicamentos(1).

Inicialmente, há grandes incertezas relacionadas a modelos animais a serem usados em estudos não-clínicos(7,12). Em relação à farmacodinâmica, encontrar o(s) modelo(s) animal(ais) adequado(s) para demonstrar o mecanismo de ação é uma questão recorrente no desenvolvimento não clínico das terapias gênicas(71).

Adicionalmente, o desenvolvimento clínico dos PTA requer atenção especial a questões críticas relacionadas à concepção e realização de ensaios clínicos, devido à natureza particular desses novos produtos. Um desafio recorrente identificado por empresas europeias que desenvolvem PTA foi relacionado ao desenho do ensaio clínico. No geral, há um número pequeno de pacientes devido à indicação para o tratamento de doenças raras, conhecimento insuficiente da progressão da doença, bem como desafios associados à criação e interpretação de desfechos para novas indicações(82). Geralmente, os estudos são pequenos, de braço único e de curto prazo(58). O padrão-ouro de um ensaio clínico controlado e randomizado pode não ser viável ou eticamente justificado para todas as indicações, principalmente em doenças com risco de vida(6). Modelos de ensaio completamente cegos e controlados por placebo podem não ser apropriados para terapias gênicas que requerem procedimentos de administração invasivos(4). Embora as terapias gênicas sejam promissoras para o tratamento de doenças crônicas, a persistência dos efeitos a longo prazo ainda permanece incerta(83).

Adicionalmente, as terapias gênicas empregam novos métodos para introduzir material genético, o que pode acarretar preocupações de segurança a longo prazo que não são passíveis de serem totalmente abordadas nos ensaios de curto prazo(84,85). Em novembro de 2023, o FDA recebeu relatos

de malignidades de células T em pacientes que receberam tratamento com células CAR-T autólogas com alvo anti BCMA e CD19. Da mesma forma que ocorre com todos os produtos de terapia gênica que utilizam vetores de integração (como vetores lentivirais ou retrovirais), o possível risco de desenvolvimento de malignidades secundárias é identificado como um alerta de classe nas informações de prescrição dos Estados Unidos para terapias celulares autólogas geneticamente modificadas com alvo BCMA e CD19. As aprovações iniciais desses produtos incorporaram requisitos pós-comercialização para realizar estudos observacionais de segurança a longo prazo, com uma extensão de 15 anos. Esses estudos têm como objetivo avaliar a segurança a longo prazo e o potencial risco de malignidades secundárias que possam surgir após o tratamento.

Ademais, a toxicidade relacionada às células CAR-T apresentada por síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade continuam sendo importantes complicações potenciais dessa terapia(16). Por fim, os locais anatómicos de administração propostos para muitos PTA podem representar um risco adicional à segurança do paciente e, portanto, os riscos envolvidos nesses produtos experimentais são geralmente inaceitáveis para permitir o estudo em voluntários saudáveis(1).

3.2.2 Manufatura

No geral, esses produtos apresentam alto grau de complexidade na fabricação e no controle de qualidade por exigirem equipamentos, processos e habilidades altamente especializados e individualizados(11,12,14).

Ao contrário dos medicamentos à base de moléculas pequenas, ou dos biológicos tradicionais, a natureza individualizada das terapias celulares e gênicas determina que atualmente não é possível prepará-los, testá-los e fabricá-los em grande escala, sendo necessário centros de fabricação especializados(33). Muitas terapias gênicas baseadas em células, por exemplo a terapia de CAR-T, são fabricadas individualmente para cada paciente. As células são coletadas do sangue do paciente usando um processo chamado aférese, são modificadas e expandidas em laboratório e em seguida,

reinfundidas no paciente várias horas depois. Esses processos geralmente são realizados por indivíduos treinados em centros especializados(14).

Os PTA estão associados a cadeias de suprimentos complexas, requisitos de armazenamento exigentes e de rastreabilidade de alto custo. Entre a coleta inicial de células de pacientes e a administração do produto final, existem desafios logísticos únicos, com complexidade adicionada pela vida útil curta. Muitas remessas são sensíveis ao tempo e o controle de temperatura é crítico, exigindo infraestrutura de tecnologia da informação adicional para monitoramento contínuo(33).

Um das grandes dificuldades atuais é o escalonamento da produção de vetores de grau clínico(12). Embora seja considerado um processo essencial, a fabricação em BPF adiciona custos e complexidade significativos ao processo de produção. Para cumprir as diretrizes de BPF, os PTA devem ser fabricados a partir de materiais iniciais de qualidade de nível apropriado, sendo que os produtores que fornecem materiais iniciais certificados de qualidade adequada foram relatados como caros e escassos(12).

Recentemente, a exigência de instalações certificadas de BPF para a produção de PTA em escala piloto causou grandes dificuldades para o desenvolvimento de ensaios clínicos na Itália, bem como em outros países europeus, especialmente pelas universidades e instituições públicas de pesquisa. Essas organizações geralmente são incapazes de arcar com os custos necessários para o desenvolvimento não-clínico e clínico de PTA e para atender à complexa estrutura regulatória necessária para a experimentação clínica desses novos produtos(7).

3.2.3 Regulatório

Devido à natureza inovadora e à complexidade dos PTA, inúmeros desafios associados à autorização para comercialização desses produtos têm sido relatados e, conseqüentemente, novas estratégias regulatórias têm surgido(78). Há requisitos para a indústria e para a academia que não foram exigidos para os produtos farmacêuticos tradicionais. Em geral, existem dados clínicos insuficientes apresentados nos dossiês regulatórios em comparação a

outros produtos biológicos(81). No entanto, devido ao tipo atual de doenças-alvo, ou seja, doenças órfãs e necessidades médicas não atendidas, e à complexidade inerente a estes produtos, muitas agências têm flexibilizado a avaliação regulatória e possibilitado a comercialização(72).

A limitação dos dados de eficácia clínica e a incerteza sobre a durabilidade dos resultados a longo prazo imposta por essas terapias prejudica o uso de abordagens convencionais de avaliação econômica, como análises de custo-efetividade e custo-utilidade (58,86,87). Análise de Custo-Efetividade é um tipo de avaliação econômica que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas (mortalidade, morbidade, hospitalização, eventos adversos etc.). Já a análise de Custo-Utilidade é um tipo de análise de custo-efetividade em que os efeitos das tecnologias são medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY, em inglês). Ambas são amplamente utilizadas para avaliar o valor de novas intervenções de saúde. Neste sentido, os órgãos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) em países europeus estão flexibilizando as análises regulatórias de análise de custo-efetividade e custo-utilidade para apoiar a avaliação de terapias celulares e gênicas(79).

Embora os caminhos regulatórios disponíveis ofereçam flexibilidade adicional e a possibilidade de comercialização acelerada, há duras críticas ao processo regulatório, considerado muito elaborado, complexo ou até obscuro. Adicionalmente, agências como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido sugerem que as avaliações convencionais atuais realizadas para políticas de preços e reembolso são insuficientes para terapias gênicas, tendo em vista que geralmente os ensaios são pequenos, de braço único e de curto prazo, podendo gerar resultados clínicos tendenciosos e imprecisos(58).

A heterogeneidade nos sistemas ATS em diferentes países resulta em diferentes recomendações de incorporação, levando a diferentes níveis de acesso dos pacientes aos PTA(88). Algumas publicações destacaram que os modelos de ATS podem não levar em conta todos os elementos relevantes para avaliação de valor para o sistema de saúde e a sociedade. Por exemplo, a capacidade dos pacientes de voltar ao trabalho, a produtividade do trabalho ou o impacto na sobrecarga do cuidador muitas vezes não são considerados para

reembolso do tratamento(83,89–91).

3.2.4 Reembolso

Os altos custos continuam sendo os principais obstáculos para acesso a essas terapias(58). Os sistemas de saúde estão enfrentando o desafio de pagar preços superiores a US\$ 1 milhão por tratamento de cada paciente. Algumas terapias de CAR-T, por exemplo, foram lançadas no mercado dos EUA com preços de US\$ 475 mil (Kymriah - tisagenlecleucel, Novartis) e US\$ 373 mil (Yescarta - axicabtagene ciloleucel, Gilead/Kite Pharma) por tratamento individual(58). A aprovação pelo FDA há menos de um ano da terapia gênica para hemofilia B (Hemgenix®) superou todas as expectativas de preços(92). O tratamento, anunciado com um custo de US\$3.5 milhões, equivalente a aproximadamente R\$ 17,5 milhões, superou outros PTA que até então eram considerados os mais dispendiosos do mundo, tais como o Zolgensma e o Zynteglo, com valores de US\$ 2 milhões e 2,8 milhões, respectivamente(93,94).

Inicialmente, os desenvolvedores consideram que preços são justificados pelos altos investimentos em P&D e pela manufatura complexa e de alto custo(4). Também justificam os preços pela entrega de valor de seus produtos, principalmente em termos do valor em saúde(55), seja pelo impacto positivo na qualidade de vida do paciente, ou pela diminuição da hospitalização e por evitar ou diminuir a administração contínua de medicamentos(58). Adicionalmente, justificam que essas terapias podem poupar os orçamentos dos sistemas de saúde devido a administração única e cura da doença, eliminando a necessidade de outros tratamentos que, a longo prazo, seriam economicamente mais dispendiosos(92).

Entretanto há que se considerar que grande parte dos recursos para apoiar a P&D é oriunda do financiamento público(36). Candidatos a medicamentos promissores, incluindo as terapias de CAR-T, muitas vezes migram da academia e das pequenas empresas de biotecnologia para as grandes fabricantes farmacêuticas, por meio de acordos de licenciamento, aquisições e fusões(10,95,96). Assim, grandes empresas farmacêuticas dominam o mercado desses medicamentos inovadores. Enquanto o governo

apoia P&D nos estágios iniciais de desenvolvimento, os grandes fabricantes de produtos farmacêuticos assumem menos riscos e adquirem candidatos a medicamentos promissores nos estágios finais de desenvolvimento. Uma vez que as novas terapias são aprovadas, as empresas negociam altos preços já que os medicamentos estão protegidos por patentes (36).

Ao mesmo tempo que os PTA, sobretudo as terapias de CAR-T, vêm demonstrando taxas de remissão de doenças sem precedentes, há uma forte pressão sobre os orçamentos dos sistemas de saúde. Um estudo avaliou o potencial impacto financeiro de futuras terapias gênicas na economia dos EUA. Sob suposições conservadoras estima-se que um total de 1,09 milhão de pacientes será tratado de janeiro de 2020 a dezembro de 2034. O gasto máximo anual esperado com essas terapias é de US\$25,3 bilhões, e o gasto total esperado a partir de janeiro 2020 a dezembro de 2034 é de US\$ 306 bilhões(97).

Devido aos altíssimos custos, o acesso a essas terapias não é garantido a todos os pacientes(55). Os próprios desenvolvedores reconhecem que os atuais sistemas de pagamento e outras estratégias de acessibilidade podem não ser suficientes para suportar o crescente número de terapias gênicas que entrarão no mercado(27). Os custos para os sistemas de saúde globais podem impedir o acesso, principalmente em países em desenvolvimento, e traz novas considerações éticas no tratamento de doenças genéticas raras, como a anemia falciforme, que ocorre principalmente na população africana(4).

Neste contexto, o reembolso dos PTA é frequentemente mencionado como um grande obstáculo, tanto do ponto de vista do desenvolvedor quanto dos órgãos de ATS (98). Por não obterem o reembolso, algumas empresas retiraram a licença ou descontinuaram a comercialização de alguns PTA(12,99). As discussões entre desenvolvedores e pagadores progrediram para discussão de novos modelos de pagamento que visam enfrentar o desafio da acessibilidade, incluindo redução de preço, limitação do número de pacientes e/ou vinculação da remuneração ao desempenho (desfechos) do PTA(79,98).

Para tentar criar um equilíbrio entre garantir o acesso do paciente a terapias inovadoras e manter a sustentabilidade financeira do sistema de saúde, os países estão realizando Acordos de Entrada Gerenciada (em inglês *Managed Entry Agreements* - MEA)(100). Esses acordos consistem em novos modelos de pagamento para compartilhar os riscos entre o sistema de saúde e o

fabricante, permitindo pagamentos parcelados ao longo de um período prolongado(101). No geral, esses modelos são baseados em acordos financeiros (medidas quantitativas como o consumo estimado da tecnologia em questão) ou baseados em resultados (pagamentos vinculados ao desempenho do medicamento/resultados de saúde)(54,79,100,102).

No Brasil, pressionado pelo impacto de novas incorporações de tecnologias, somente na última década se intensificaram as discussões sobre a possibilidade de Acordos de Compartilhamento de Risco (ACR). Destaca-se tese desenvolvida por Hauegen em 2014(103), onde foram propostas medidas contratuais mínimas necessárias para um ACR, bem como modelos de sucesso e fracasso na condução de medidas alternativas realizadas entre países com sistemas de saúde universais e a indústria. A tese serviu de orientação para que em 2019, o Ministério da Saúde avançasse no primeiro piloto de um ACR(102,104). Entretanto, muitos desafios foram encontrados à época, especialmente relacionados ao framework legal, o que impossibilitou a execução final do Acordo. A experiência trilhou caminho para que em 2022, durante a incorporação da primeira terapia gênica no SUS, fosse implementado um acordo específico considerando o pagamento parcelado e a performance da tecnologia(105).

3.2.5 Infraestrutura para acesso clínico

A infraestrutura clínica necessária para alguns PTA é desafiadora, exigindo uma abordagem interdisciplinar estruturada. As terapias de células CAR-T, por exemplo, envolvem cadeias de suprimentos complexas, iniciando pela coleta das células do paciente, transporte das células para um local de fabricação, processo de engenharia genética, e por fim o transporte da terapia de volta ao centro de tratamento, exigindo adequado armazenamento do produto antes da administração final(33).

A chegada de células de fábricas externas para processamento e infusão de PTA em pacientes adiciona responsabilidades aos centros. Os patrocinadores indicam seus próprios requisitos para o manuseio das células que o centro deve incorporar e seguir. Os desafios de criar acesso adicional a

salas limpas, elaborar novos procedimentos operacionais padrão, expandir o treinamento de pessoal, alterar cronogramas pré-existentes e incorporar monitoramento adicional para segurança de produtos externos desafiam as infraestruturas atuais(106). Além disso, para alguns PTA, especialmente as terapias gênicas, é requisitado um teste diagnóstico complementar validado e aprovado por agências reguladoras, cuja disponibilidade pode diferir de país para país(107).

À medida que a próxima geração de terapias celulares e gênicas for lançada no mercado, a capacidade dos centros especializados precisará ser expandida para apoiar o aumento da demanda no processo de aférese. O *National Health System* (NHS), sistema de saúde da Inglaterra, reconhece que há um número limitado de centros no Reino Unido equipado para administrar PTA, bem como dificuldade em cumprir padrões rigorosos. Essas exigências incluem treinamento da equipe, interações com outras especialidades, coleta e armazenamento de células, e capacidade de terapia intensiva e seguimento dos pacientes(33). Adicionalmente, um desafio significativo para os serviços de saúde é a coleta de evidências de mundo real para verificar a eficácia observada em ensaios clínicos, que exige adequados sistemas de tecnologia da informação e ferramentas de suporte para uso clínico da informação.

3.2.6 Pós-comercialização

Após a aprovação regulatória, dados de pós-comercialização costumam ser um requisito obrigatório não só para a segurança, mas também para avaliar a efetividade de novos PTA(98,108). Uma exigência das agências reguladoras para cumprir com a obrigatoriedade de coleta de dados adicionais é o uso de evidências de mundo real (Real World Evidence, RWE) geradas a partir do registro sanitário dos PTA. As RWE são definidas como dados observacionais coletados em condições reais de uso clínico (não sob condições controladas de ensaios clínicos) e geralmente são anotados em registros eletrônicos de saúde(58).

Diversos países, em especial Itália, Espanha, Reino Unido e França vêm estabelecendo registros específicos para monitorar as incertezas clínicas e

econômicas dos PTA e apoiar os Acordos de Entrada Gerenciada (79,109). A infraestrutura de dados e sistemas de registro deve ser capaz de capturar a experiência do paciente, verificar a eficácia e a segurança a longo prazo e informar a prática clínica de rotina(33). Apesar dos benefícios reconhecidos, estabelecer uma infraestrutura de coleta de dados destinada especialmente aos PTA é altamente custosa devido ao investimento de capital necessário para criar a infraestrutura apropriada(110).

3.3. Panorama Internacional

Devido ao potencial clínico, afirma-se que os PTA irão se tornar a base de uma indústria próspera que sustentará uma economia baseada no conhecimento e de alta riqueza(42). Nesse sentido, a promessa de crescimento econômico foi a motivação para que diversos países estabelecessem esse campo como prioridade do país.

Países com indústria farmacêutica mais desenvolvida, como EUA e Reino Unido, têm liderado globalmente a corrida pelo desenvolvimento de PTA, investindo bilhões de dólares de financiamento público e privado no setor(26,39,42,43). A *FreeMind Consultants* afirmou, por meio do *Advanced Therapies Investment Report 2017*, que o *National Institutes of Health (NIH)*, o *Department of Defense (DOD)*, e outras agências federais dos Estados Unidos dedicam todos os anos centenas de milhões de dólares especificamente à terapia gênica e mais de US\$ 1,5 bilhão à pesquisa com células-tronco(43). Em 2004, o estado da Califórnia investiu US\$ 3 bilhões no *Institute for Regenerative Medicine (CIRM)* para estimular o desenvolvimento de pesquisas com terapia celular, infraestruturas de pesquisa e em capacitação tecnológica, cujo financiamento ocasionou benefícios econômicos diretos e indiretos no estado(111).

No Reino Unido, a área dos PTA foi estabelecida como uma das “oito grandes tecnologias” que impulsionarão o crescimento econômico e que tem potencial para se tornar uma indústria multibilionária(42). A iniciativa mais significativa foi a agência aceleradora de inovação, a *Cell and Gene Therapy Catapult*, que faz parte da política de inovação industrial do Reino Unido,

gerenciada por entidades privadas sem fins lucrativos que atuam como infraestruturas tecnológicas (*facilities*), além de especialistas técnicos que trabalham para cobrir todo o ciclo de vida da terapia celular e gênica que esteja em estágio avançado de pesquisa e desenvolvimento. Após menos de dez anos de operações, o programa Catapult transformou a capacidade de inovação do Reino Unido, por meio da criação de postos de trabalho altamente qualificados e atração de investimentos públicos e privados ao setor(40,41).

3.4. PTA aprovados para comercialização

A China foi o primeiro país a aprovar a produção comercial de uma terapia gênica. Com o nome comercial Gendicine, esta terapia foi aprovada em 2003 pela Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos (SFDA) para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço(20). Mesmo acompanhado de ceticismo, em 2007, o Departamento de Alimentos e Medicamentos das Filipinas (BFAD) aprovou o Rexin-G (Mx-dnG1) para tratar sarcoma de tecidos moles e osteossarcoma(112) e, em 2011, o Ministério da Saúde da Rússia aprovou uma terapia baseada em plasmídeo comercializada como Neovasculgen (Cambiogenplasmid) para tratamento de doença vascular periférica e isquemia de membros(113).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em inglês) autorizou o primeiro medicamento de terapia gênica em 2012(21). O Glybera foi baseado em um vetor de vírus adeno-associado recombinante (rAAV) para tratar a deficiência de lipase lipoproteica familiar (LPLD)(114). Desde então, até julho de 2023, 25 autorizações de comercialização para PTA foram concedidas, sendo 18 terapias gênicas (Abecma, Carvykti, Glybera, Imlygic, Kymriah, Libmeldy, Luxturna, Skysona, Strimvelis, Tecartus, Yescarta, Zolgensma, Zynteglo, Breyanzi, Carvykti, Upstaza, Roctavian, Hemgenix)(9,72,115).

Em 2015, o Japão, por meio da *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* – PMDA, registrou seu primeiro produto categorizado como Produtos Médicos Regenerativos. Até abril de 2023, 23 PTA foram aprovados(116).

Em 2017, o *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a comercialização dos dois primeiros tratamentos com células CAR-T nos EUA.

O Kymriah (Tisagenlecleucel)(22), indicado para leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante, e o Yescarta(117) (Axicabtagene Ciloleucel), para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de grandes células B recidivante ou refratário. Até novembro de 2023, o FDA aprovou 32 PTA para comercialização(118).

3.5. Panorama global dos ensaios clínicos em andamento

De acordo com o relatório publicado em 2023 pela *Alliance for Regenerative Medicine* (ARM), existem no mundo 1.947 ensaios clínicos com PTA em andamento, sendo 50,4% (982) ensaios patrocinados pela indústria e 49,6% (965) por instituições acadêmicas e governamentais. As fases iniciais de pesquisa (Fase 1) são em sua maioria financiada pelas instituições acadêmicas e governamentais, enquanto na Fase 3 predomina a indústria. Do total, 824 (42,3%) são ensaios clínicos de Fase 1; 617 (31,7%) são ensaios de Fase1/2; 359 (18,4%) de Fase 2; 31(1,6%) estudos encontram-se em Fase 2/3; e 116 em Fase 3 (6,0%)(119).

3.6. Cenário nacional

3.6.1 Regulatório nacional para PTA – da pesquisa ao acesso

O marco regulatório para os PTA é recente no Brasil(56,120,121), embora tenha sido um processo de conquistas ao longo do tempo. Até 2016, não estavam sujeitos a autorização de comercialização e eram incluídos na mesma categoria de sangue para fins transfusionais e células e tecidos para transplante convencional(1), sendo, portanto, baseada nos requisitos de boas práticas, bem como nos mecanismos de controle e inspeção periódica(122).

Não há dúvidas que um dos grandes marcos no Brasil foi a regulamentação, em 2005, da utilização de células-tronco embrionárias pela Lei

de Biossegurança (Lei 11.105 de 24 de março de 2005). O avanço foi a permissão, para fins de pesquisa e terapia, da utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas algumas condições. No mesmo ano, o Ministério da Saúde e da Ciência e Tecnologia intensificaram, em ação conjunta, o fomento às pesquisas células-tronco e terapia celular(49,123). Em 2008, após Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI 3510) ajuizada em 2005 com o propósito de impedir essa linha de estudo científico, o Supremo Tribunal Federal decidiu que as pesquisas com células-tronco embrionárias não violam o direito à vida, tampouco a dignidade da pessoa humana, mantendo assim a constitucionalidade do artigo 5º da Lei de Biossegurança. Em 2011, a Anvisa publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 14 de março de 2011, que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC) para fins de pesquisa clínica e terapia(124).

Em 2016, visando facilitar o acesso da população brasileira aos PTA, a Procuradoria Federal junto à Anvisa, por meio de parecer jurídico, decidiu pela *“possibilidade de registro e comercialização de PTA pautando-se no princípio da dignidade da pessoa humana e nos direitos fundamentais à vida e à saúde, condicionada à construção de um arcabouço normativo infraconstitucional rigoroso para garantir que as substâncias humanas a serem empregadas na fabricação dos PTA sejam captadas gratuitamente, por doação livre, espontânea e informada, de modo a afastar o risco de qualquer abuso”*(124). Entretanto, somente em 2018 a Anvisa publicou o marco regulatório para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos PTA(124). Neste ano, foram publicadas as regras para Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e em Pesquisa Clínica, por meio do estabelecimento de requisitos técnico-sanitários mínimos relacionados ao ciclo produtivo de células e PTA com vistas à segurança e à qualidade destes produtos (105), bem como as regras para a realização de ensaios clínicos(125). Em 2019, outro avanço foi a resolução para Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. Em 2020, a Agência dispôs sobre as regras para registro dos PTA(23), representando o principal marco para comercialização desses produtos no país(1).

Um fato relevante é que o Brasil é atualmente membro do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), organização internacional fundada pelos EUA, UE e Japão, responsável por elaborar documentos científicos e regulatórios sobre o desenvolvimento de medicamentos para ampla adoção internacional. A harmonização de normas e requisitos técnicos para autorização de comercialização de PTA entre diferentes países pode facilitar o acesso a esses produtos(1).

Atualmente, no Brasil, a autorização de ensaios clínicos com PTA depende de três diferentes instituições: i) Sistema CEP/CONEP – avalia os aspectos éticos das pesquisas com seres humanos(126); ii) Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) – avalia a biossegurança dos produtos de terapia gênica e/ou celular utilizando organismos geneticamente modificados (OGM)(127); e iii) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – avalia os aspectos de qualidade e segurança do produto experimental (Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e em Pesquisa Clínica)(121) e os procedimentos e os requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional(120).

Conforme determina a legislação brasileira, nenhum PTA, inclusive importado, pode ser fabricado, comercializado ou administrado ao paciente antes de ser aprovado pela Anvisa e se for o caso, pela CTNBio. Adicionalmente, para comercialização de um medicamento no país, incluindo os PTA, é necessária a autorização de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). A CMED estabelece limites para preços de medicamentos, adota regras que estimulam a concorrência no setor, monitora a comercialização e aplica penalidades quando suas regras são descumpridas. É responsável também pela fixação e monitoramento da aplicação do desconto mínimo obrigatório para compras públicas(128). A autorização do registro pela Anvisa e do preço pela CMED não garantem acesso gratuito pelo SUS. Para isso, há necessidade de uma avaliação de custo-efetividade, entre outros requisitos, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec)(129,130).

3.6.2 PTA aprovados no Brasil – da pesquisa clínica ao registro

O Brasil possui 29 ensaios clínicos com PTA autorizados pela Anvisa, sendo 22 relacionados a terapias gênicas e 7 referentes a terapias celulares. A maioria dos estudos (22) é de fase I, II, ou I/II, enquanto 7 são ensaios clínicos de fase III (dados coletados em 20/11/2023)(131).

Em relação ao registro sanitário, até o momento, a Anvisa concedeu autorização a cinco PTA. As duas primeiras autorizações foram concedidas em 2020 para as terapias gênicas Luxturna® e Zolgensma®, ambos produzidos pela farmacêutica Novartis, e com alvo em doenças raras. O Luxturna® (voretigene neparvoveque) é indicado para o tratamento da distrofia hereditária da retina, causada pela mutação do gene humano RPE65(24,132), e o Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque), usado para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME), uma doença rara e grave, causada pela alteração do gene que codifica a proteína SMN (*survival motor neuron*), molécula necessária para a sobrevivência do neurônio motor, responsável pelo controle do movimento muscular(25).

Para ambos os medicamentos, a empresa assinou um termo de compromisso assumindo enviar evidências adicionais relacionadas especialmente à segurança e à eficácia dessas terapias. Para a aprovação do registro do Luxturna®, o Termo de Compromisso contemplou a necessidade de estudos pós-autorização, incluindo dados obtidos com a população brasileira, principalmente em relação a eventos adversos de interesse especial (eventos oncológicos, hematológicos, neurológicos e imunológicos), e demonstração de eficácia a longo prazo(24).

No caso do Zolgensma®, a exigência de monitoramento por estudos de acompanhamento a longo prazo assumido na Carta de Aprovação do PTA se deve a: a) incerteza sobre a eficácia a longo prazo; b) incertezas em torno das comorbidades que podem surgir em pacientes adultos, uma vez que normalmente em AME do tipo I os pacientes não vivem além dos 2 anos de idade; c) incertezas gerais sobre os riscos potenciais da terapia principalmente ao monitoramento da carcinogenicidade; e d) o desenvolvimento de estudos de comparabilidade para respostas às incertezas da qualidade e reprodutibilidade, tendo em vista que o processo de fabricação do Zolgensma® foi alterado

durante as fases do seu desenvolvimento clínico. Adicionalmente, a Novartis se comprometeu em monitorar os parâmetros de qualidade para garantir consistência de um resultado clínico ideal(25).

Mesmo diante de incertezas, a Anvisa concedeu o registro sanitário com base na gravidade da doença rara em questão, na inovação tecnológica envolvida e na necessidade de informações e monitoramento a longo prazo. Além disso, considerou os benefícios para a saúde pública da disponibilidade do Zolgensma® ao paciente brasileiro, baseados nos dados disponíveis nos ensaios clínicos apresentados, que, segundo avaliação, superam os riscos observados(25).

Em 2020, a Novartis solicitou a definição de preço de ambas as terapias à CMED. O preço inicial pleiteado para o Luxturna® foi de R\$ 2.303.640,64 por frasco/tratamento, enquanto o valor permitido pelo Comitê Técnico Executivo da CMED foi de R\$ 1.930.768,81. Da mesma forma, o Zolgensma® teve solicitação de preço inicial indeferido, dado que o pleito foi de R\$ 12.551.410,03 e o valor autorizado foi de R\$ 2.878.906,14. Para ambas as terapias, a CMED autorizou o preço teto como provisório, considerando que as evidências científicas apresentadas pela empresa para subsidiar o pleito de preço, bem como o registro do medicamento do país, mostraram-se pouco robustas. A decisão foi por aguardar as evidências adicionais, como assinado no Termo de Compromisso firmado pela empresa junto à Anvisa(133,134). No entanto, a Novartis questionou o preço definido sob argumento de que o medicamento é uma terapia gênica inovadora que apresenta resultados duradouros, enquanto a terapia atual de referência, o Spinraza® (nusinersena)(135), para AME oferece um tratamento contínuo. Além disso, emitiu uma declaração pública argumentando que o preço autorizado era comercialmente inviável "tendo em vista os custos de pesquisa e desenvolvimento, produção, logística e distribuição". Em seguida, o fabricante recorreu ao Conselho de Ministros da CMED e decidiu não comercializar o tratamento no Brasil, instando as autoridades a considerar o valor. Frente ao recurso, o Conselho de Ministros da CMED reajustou o valor máximo do Zolgensma® de R\$ 2,9 milhões para R\$ 6,5 milhões(136).

No início de 2022, a Anvisa autorizou os primeiros dois registros no país para as terapias gênicas baseadas em células CAR-T. O Kymriah®

(tisagenlecleucel), da empresa Novartis é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos jovens com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B, refratária ou a partir da segunda recidiva. O tratamento também é indicado para pacientes adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica(137). O outro tratamento aprovado refere-se ao Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel), da empresa Janssen-Cilag, destinado a pacientes com mieloma múltiplo que não responderam ao tratamento convencional(137). Em 25/10/2022, o laboratório Kite, uma empresa do grupo Gilead Sciences, obteve autorização de registro da terapia Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) para tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Grandes Células B (LDGCB), recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica(138).

Assim como para o Luxturna® e o Zolgensma®, como condição para registro das terapias de CAR-T Kymriah® e Carvykti® foi assinado um termo de compromisso assumindo a realização de um estudo observacional de pacientes tratados com o produto (estudo pós registro) para coleta de dados de evidência adicionais. Todas as terapias de CAR-T foram precificadas pela CMED(139). Considerando o ICMS de 18%, atualmente o preço máximo autorizado para o Yescarta® é R\$2.208.549,07; R\$ 3.181.694,03 para o Carvykti®; e R\$2.200.896,87 para o Kymriah®. A Lista de preços de medicamentos atualizada pela CMED determina que preço máximo atual do Zolgensma® é de R\$9.523.904,20 e do Luxturna® é de R\$3.025.566,50(139).

Em relação ao acesso, em dezembro de 2022, a primeira terapia gênica foi incorporada no SUS por meio da recomendação da CONITEC. A incorporação prevê um acordo de compartilhamento de risco, em que o pagamento será parcelado de acordo com a performance da terapia. A proposta final recomendada foi do pagamento parcelado em cinco anos, sendo 20% do preço do medicamento divididos anualmente. Assim, a fabricante só receberá as parcelas após o primeiro ano da infusão se a criança atingir os marcos motores e a manutenção dos mesmos ao final do quarto e quinto ano(140). Adicionalmente, fundamentado pelo direito constitucional à saúde, o Ministério da Saúde forneceu inúmeros tratamentos de PTA por meio de ações judiciais. No caso do Zolgensma, mesmo antes do registro pela Anvisa, houve

determinação judicial para fornecimento da terapia(141). Em nota enviada à imprensa em fevereiro de 2022, o Ministério da Saúde declarou que pagou por 75 tratamentos a um custo de 2 milhões de dólares por terapia(136,142).

4 MÉTODOS

4.1. MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 1

4.1.1. Contexto do estudo

Garantida pela Constituição Federal de 1988, a saúde consolida-se no Brasil como direito universal e integral de responsabilidade do Estado(47). Apesar de importantes avanços do SUS na formulação e execução de políticas econômicas e sociais de promoção, proteção e recuperação da saúde, problemas históricos ainda permanecem, como o subfinanciamento do sistema de saúde público, as iniquidades no acesso e na qualidade do cuidado, e a tripla carga de agravos (doenças crônicas não transmissíveis, doenças transmissíveis e as causas externas(143–145). Estes problemas emergem como grandes desafios norteadores da atuação do SUS no desenvolvimento científico e tecnológico e, principalmente, na inovação.

Neste contexto, o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do MS é o principal protagonista da política de pesquisa em saúde no país, cuja atuação prioriza o estreitamento da relação entre as agendas de pesquisa e de política pública de saúde. A aposta brasileira de uma política setorial de CT&I específica para o setor saúde tornou possível pesquisas orientadas pelas necessidades de saúde da população(146). Subsidiando este sistema, há uma forte interação entre o MS, agências de fomento à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I), secretarias estaduais e municipais de saúde, entre outros(147), com Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação (ICT), públicas ou de direito privado sem fins lucrativos que englobam em sua missão a pesquisa científica ou tecnológica.

4.1.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em dados secundários contendo a evolução do financiamento em PTA pelo MS e parceiros. O objeto de análise do estudo consistiu em todas as pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação e dos projetos para infraestrutura de pesquisa financiados na área. O investimento foi realizado por meio de chamadas públicas nacionais, chamadas públicas descentralizadas nos estados (Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – PPSUS) e contratação de estudos e projetos estratégicos, no período de 2004 a 2020.

4.1.3. Variáveis e fontes

A base de dados com o investimento em pesquisas e projetos em PTA foi cedida pelo MS, por meio do Decit. Adicionalmente, para extração de dados complementares, utilizou-se a plataforma “Pesquisa Saúde”, um sistema de acesso livre contendo os projetos financiados pelo Decit, disponível no endereço eletrônico <http://pesquisasaude.saude.gov.br/>

A triagem e a classificação dos projetos em relação ao tipo de PTA e ao tipo de pesquisa/projeto foram realizadas em pares (CGS e ABJ) e revistas por um especialista na área (ACCC). As divergências nas classificações foram decididas por consenso. A classificação em relação ao tipo de PTA – terapia celular avançada, engenharia tecidual e terapia gênica – foi realizada em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária– RDC nº 506, de 27 de maio de 2021(120). Adicionalmente, as pesquisas foram categorizadas segundo os tipos de estudos - pesquisa básica, pesquisa pré-clínica e pesquisa clínica(148,149). Os projetos designados como infraestrutura de pesquisa referem-se à estruturação ou manutenção de centros de tecnologia celular, à estruturação de biobancos de células de pluripotência induzida (*iPS cells do inglês - Induced pluripotent stem cells*), ao gerenciamento de redes de pesquisa na área, entre outros.

4.1.4. Análise dos dados

As pesquisas e os projetos de infraestrutura de pesquisa em PTA foram estratificados por: ano de financiamento; tipo de PTA; tipo de estudo ou projeto de infraestrutura de pesquisa; doença alvo para qual as pesquisas clínicas em PTA foram desenvolvidas; valor investido no projeto; região; universidade; e setor de financiamento (saúde, educação, ciência & tecnologia, e economia). A proporção do valor financiado em pesquisas e projetos em PTA foi calculada em relação ao valor total financiado pelo Decit no período de 2004 a 2020.

Os valores orçamentários individuais das pesquisas e dos projetos de infraestrutura de pesquisa foram atualizados anualmente pela variação do índice oficial de inflação brasileiro, o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) (<https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>), considerando o índice de preço correspondente a julho de 2021. Após atualização pela inflação, os valores foram ajustados considerando o *Purchasing Power Parity* (PPP), a fim de permitir a comparabilidade entre as moedas internacionais (<https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>). A análise da evolução do financiamento e da quantidade de projetos financiados pelo MS e parceiros considerou 2004 como linha de base, ano inicial do financiamento de pesquisas em PTA. Assim, as quantidades e valores de projetos dos demais anos foram divididos pela quantidade e valores de projetos daquele ano. Dessa forma, tomando-se por base 2004, valores superiores a 1 indicam que houve crescimento nos financiamentos de pesquisas e inferiores a 1, redução.

4.2. MÉTODO DO OBJETIVO ESPECÍFICO 2

4.2.1. Contexto do Estudo

4.2.1.1 Cenário regulatório brasileiro para aprovação dos PTA

Conforme determina as normativas brasileiras, as terapias avançadas, inclusive importadas, somente poderão ser produzidas, comercializadas ou administradas aos pacientes (incluindo em ensaios clínicos) com autorização de diferentes instâncias regulatórias (Figura 2). Desde 2020, com a consolidação da normativa nacional para registro destes produtos(23), o caminho regulatório vem se aprimorando para atender as especificidades e a complexidade destes biológicos especiais.

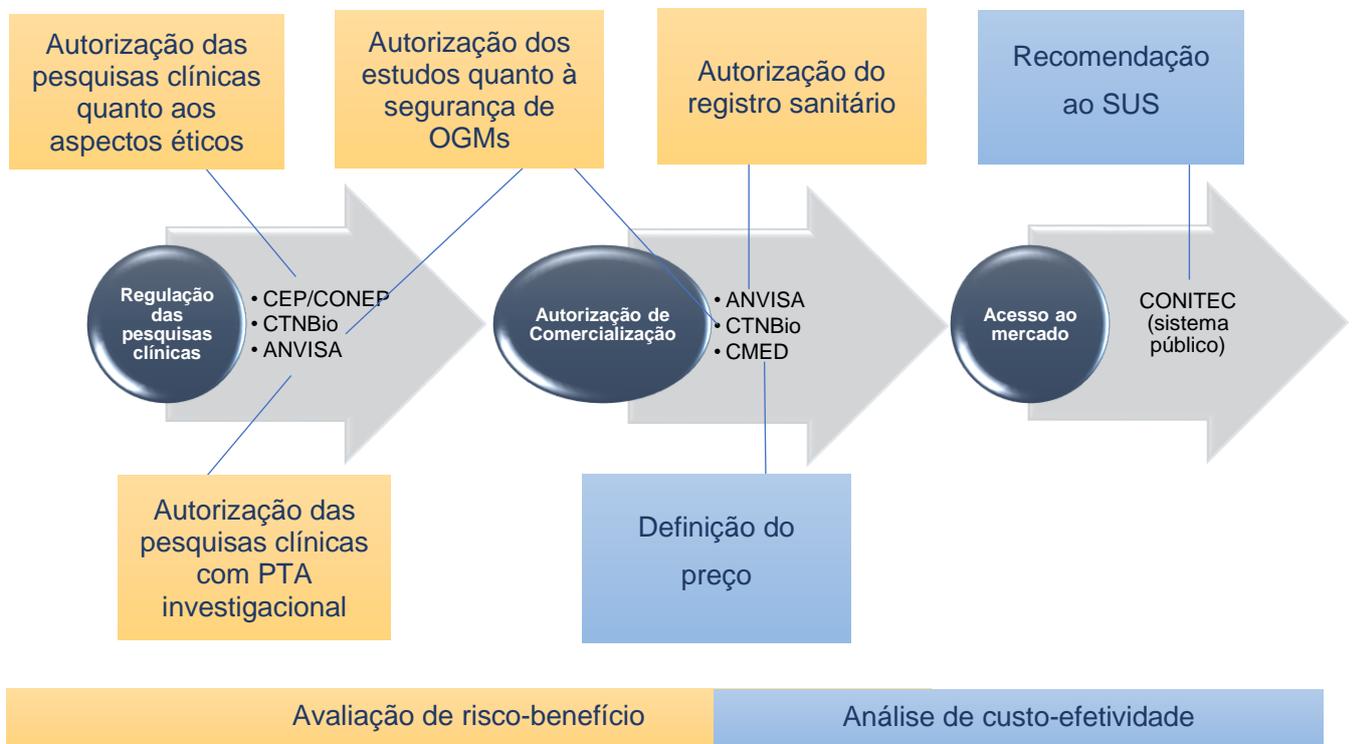


Figura 2. Caminho regulatório para anuência de ensaios clínicos, autorização de comercialização, e acesso ao mercado público de PTA no Brasil.

Instâncias regulatórias responsáveis pela autorização de ensaios clínicos:

Sistema CEP / CONEP: Comitê de Ética em Pesquisa / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (avaliação ética)

CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (avaliação de segurança para OGM) *

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (avaliação da qualidade, segurança e eficácia do produto investigacional)

Instâncias responsáveis pela autorização de comercialização:

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (registro sanitário)

CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (avaliação de segurança para OGM)*

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (precificação)

*quando incluir organismos geneticamente modificados (terapia gênica)

Instância responsável pela recomendação de incorporação no SUS:

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (recomenda incorporação ao SUS)

Nota: Para que um PTA obtenha autorização de comercialização no Brasil não há exigência de que os ensaios clínicos sejam realizados em território brasileiro. Entretanto, para que um PTA seja incorporado SUS (público) é necessário obter registro sanitário da Anvisa e precificação pela CMED.

4.2.1.2 Autorização de ensaios clínicos com PTA no Brasil

No Brasil, os ensaios clínicos com PTA são avaliados, autorizados e supervisionados sob diferentes aspectos (Figura 2). As etapas podem acontecer de forma paralela, quando o patrocinador ou pesquisador-patrocinador do ensaio clínico poderá submeter a documentação na CONEP, na Anvisa e na CTNBio concomitantemente. Entretanto, o ensaio clínico somente poderá ser iniciado quando obtiver a aprovação nas três instâncias regulatórias.

Os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil devem ser avaliados no âmbito do Sistema CEP/CONEP. Por meio de uma plataforma eletrônica nacional e unificada de apreciação ética de ensaios clínicos, denominada Plataforma Brasil, os protocolos de pesquisa são submetidos inicialmente aos CEP, instâncias locais dispostas em todo território brasileiro e vinculado à instituição principal responsável pelo estudo. Caso o CEP institucional seja acreditado pela CONEP, ou seja, realize análises dos protocolos de pesquisa sob responsabilidade da CONEP (que são aqueles enquadrados com base na gradação e na tipificação dos riscos definidas da Resolução CNS nº 674/2022), a avaliação ética ficará sob responsabilidade do

CEP sem necessidade de apreciação pela CONEP. Caso o CEP não seja acreditado, ele encaminhará o projeto para apreciação do colegiado da CONEP, visto que os PTA se enquadrarem na tipificação de projetos analisados pela CONEP. A CONEP é ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS) e possui autonomia para a análise ética de protocolos de pesquisa de alta complexidade(126).

Concomitante a essa avaliação, desde 2018, nos casos em que se pretenda realizar ensaios clínicos com PTA investigacional no Brasil, faz-se necessária a submissão de um dossiê do ensaio clínico para apreciação da Anvisa (120). A partir deste dossiê, a agência avalia: (a) se os dados não-clínicos conduzidos com o PTA investigacional foram conduzidos em conformidade com as Boas Práticas Laboratoriais e se os dados gerados são suficientes para subsidiar o ensaio clínico proposto, sobretudo os aspectos relacionados à segurança; (b) se os estabelecimentos responsáveis pela manufatura do PTA investigacional para o ensaio clínico, denominados de Centros de Processamento Celular (CPC), atendem aos requisitos das BPF e se o protocolo de manufatura e os requisitos de controle de qualidade são cumpridos; e (c) se o protocolo clínico proposto está bem desenhado e se os centros executores do estudos possuem as condições para conduzir o ensaio clínico em conformidade com as BPC(121).

Adicionalmente, para os produtos de terapia gênica, seja *in vivo* como *ex vivo*, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) deverá avaliar a biossegurança do componente identificado como organismo geneticamente modificado (OGM)(2). A avaliação inclui aspectos de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de OGM e seus derivados(127).

4.2.1.3 Autorização de comercialização de PTA no Brasil

Em 2020, a Anvisa publicou as regras que definem o registro para estes medicamentos especiais, que somente poderão ser autorizados se o perfil risco-benefício for positivo. Posteriormente, a norma foi revogada e substituída pela RDC nº 505/2021. O dossiê de registro deverá incluir os resultados dos ensaios não-clínicos, o relatório de ensaios clínicos para demonstração de comprovação do perfil de segurança em humanos, e os resultados de eficácia para a(s) indicação(ões), dosagem(ns) e população(ões)-alvo, bem como as informações dos aspectos da qualidade do produto (caracterização, processo de produção e controle e gerenciamento de riscos) (56). É exigida a apresentação da estratégia de monitoramento pós-registro para confirmação dos dados a longo-prazo, sob assinatura de um Termo de Compromisso entre o patrocinador e a Anvisa.

Em casos de PTA que foram conduzidos para doenças raras, doenças negligenciadas, emergências em saúde pública, quando não houver alternativa terapêutica disponível no Brasil, quando se tratar de nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinado para população pediátrica, ou a condução dos ensaios clínicos fase 1 ou 2 tiver sido no Brasil, o registro será considerado prioritário e poderá ser concedido em prazo de registro acelerado de 120 dias, ao contrário dos 365 dias para um registro ordinário. Estudos de Fase 1/2 ou início de Fase 3 com PTA para doença grave e debilitante, que se mostrarem robustos e promissores, poderão ser considerados para registro, sob o compromisso de monitorar a segurança e eficácia a longo prazo(56,150).

Nos casos em que o PTA envolva OGM, será necessária a aprovação da liberação comercial pela CTNBio, que entre outros, deve apresentar um plano de monitoramento pós-liberação, cujo objetivo é acompanhar os riscos não negligenciáveis identificados durante a avaliação de risco do OGM(151).

Adicionalmente ao registro, para a entrada de um medicamento no mercado brasileiro, é necessária a aprovação do preço máximo pela CMED(152). No geral, para definição do preço de um medicamento, a lei estabelece critérios de precificação por referenciamento de preço externo e/ou interno, guiado pela Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A precificação de um medicamento é condição necessária para que haja a livre

comercialização no Brasil e a apresentação do pedido de incorporação na lista de tratamentos do SUS e na Saúde Suplementar.

4.2.1.4 Acesso ao mercado de PTA no Brasil

O acesso à saúde no Brasil se dá por meio de um sistema público, financiado pelo Estado, por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS), e por um sistema privado denominado de saúde suplementar, executado por um contrato de direito privado, celebrado entre as operadoras de planos de saúde e o consumidor.

A garantia ao acesso universal à saúde no Brasil, incluindo a assistência terapêutica integral, é constitucional. Entretanto, para que um medicamento, incluindo os PTA, seja de acesso gratuito, é necessária sua incorporação no SUS, por meio da recomendação favorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). A Comissão é integrante da estrutura do Ministério da Saúde e objetiva assessorar nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas(153). A Comissão realiza sua avaliação de acordo com a ATS, considerando evidências clínicas (eficácia, segurança e efetividade) e econômicas (custo-efetividade e impacto orçamentário)(154). Em 2022, o Ministério da Saúde adotou o limiar de custo-efetividade de um PIB per capita por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) (155). Entretanto, não foram definidos critérios específicos para a análise de PTA(156).

De forma suplementar ao SUS, a iniciativa privada pode atuar na assistência à saúde(157). Neste caso, operadoras de planos de saúde oferecem exames e tratamentos, designados dentro de um Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, cuja atribuição é da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A Agência, integrante do Estado, é responsável por estipular a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos e seguros privados de assistência à saúde, sem prejuízo de que outros exames ou tratamentos que não estão incluídos no rol sejam disponibilizados(158). Tratamentos fora dessa lista devem ser aceitos desde que cumpram uma das

condicionantes: ter eficácia, à luz das ciências da saúde, baseada em evidências científicas e plano terapêutico; ter recomendações da Conitec; ou ter recomendação de, no mínimo, um órgão de avaliação de tecnologias em saúde que tenha renome internacional. No Brasil, são estimados em 48 milhões de beneficiários de planos de saúde, representando uma taxa de cobertura de aproximadamente 25% da população brasileira(159,160).

Quando da não efetivação do direito à saúde, por meio do SUS ou da saúde suplementar, a população brasileira tem recorrido aos tribunais de justiça para acesso a bens e serviços de saúde(161), cuja função é garantir a implementação dos direitos fundamentais assegurados pela Constituição Federal de 1988. Essas deficiências são relativamente mais comuns no acesso a medicamentos para doenças raras e ultrarraras, haja vista que são situações extraordinárias e que demandam tratamentos altamente especializados e de custos elevadíssimos(162).

Adicionalmente, de acordo com critérios específicos e com prévia anuência da Anvisa, uma terapia avançada experimental pode ser utilizada fora de um ensaio clínico (e antes de sua aprovação de registro) por meio de programas específicos, como o acesso expandido (grupo de pacientes), uso compassivo (paciente específico) e fornecimento pós-estudo(150).

4.2.2. Desenho do estudo

A pesquisa é de natureza descritiva-analítica com abordagem metodológica predominantemente quantitativa definida por meio de questões estruturadas. O *survey* coletou os desafios e as oportunidades experimentados pela indústria na trajetória que abarca o desenvolvimento clínico até o acesso aos PTA no SUS.

4.2.3. Variáveis e Fontes

Os participantes de pesquisa selecionados para responder ao questionário foram funcionários da alta administração (diretores executivos, gerentes seniores ou chefes de departamento) de indústrias farmacêuticas estrangeiras que possuem sede ou representação em território brasileiro. As indústrias foram definidas por amostragem não probabilística do tipo intencional, mais especificamente aquelas que detinham a autorização para comercialização de PTA por, pelo menos uma, das seguintes agências regulatórias internacionais: FDA; EMA; e/ou PMDA. A opção por indústrias estrangeiras deve-se ao fato de que não há comercialização de PTA no Brasil por empresas nacionais.

Bases de informação abertas (site da empresa, listas de membros de associações públicas, listas de participação em conferências, LinkedIn e pesquisa no Google) foram usados para coletar os e-mails dos possíveis participantes da pesquisa.

O *survey* foi realizado por meio de questionários estruturados virtuais preenchidos pelos próprios participantes da pesquisa (**APÊNDICE A**). Os convites aos participantes foram enviados individualmente, por e-mail, no período de dezembro de 2022 a janeiro de 2023, e informou os objetivos do estudo, bem como a forma de tratamentos dos dados para garantia do anonimato dos participantes da pesquisa. Adicionalmente, o e-mail continha o link para acessar automaticamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o questionário para coleta dos dados da pesquisa.

Os questionários em formato online (Google Forms®) continham questões fechadas e abertas que avaliaram a perspectiva dos participantes sobre o cenário nacional relacionado aos PTA. O formulário foi dividido em três eixos estruturantes, a saber: (a) Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento; (b) Eixo 2: Comercialização; e (c) Eixo 3: Acesso. As questões foram elaboradas a partir do conhecimento prévio dos aspectos regulatórios e estruturais nacionais, e da literatura científica e não-científica disponível. Dependendo da resposta, o participante foi direcionado para responder determinadas perguntas.

As diferentes instâncias regulatórias (CONEP, CTNBio, Anvisa) foram

avaliadas no EIXO 1 quanto ao desafio que representam durante o processo de autorização de ensaios clínicos com PTA. Na sequência, foi solicitada uma avaliação mais detalhada das diferentes etapas do processo regulatório envolvidas na aprovação dos ensaios clínicos. Adicionalmente a esta etapa, foi perguntado sobre a infraestrutura nacional para a condução de ensaios clínicos com PTA (qualidade da infraestrutura, capacidade científica instalada, entre outros). Também foi solicitado o interesse das indústrias em prospectar parcerias com pesquisadores brasileiros que desenvolvem pesquisas com PTA.

Aqueles que possuíam experiência prévia no registro de PTA no país, foi solicitado responder o EIXO 2 – Comercialização. Foram apresentadas questões de múltipla escolha contendo as diferentes etapas e processos para obtenção de registro sanitário pela Anvisa, entre eles avaliação da instrução processual do dossiê de registro, do tempo de análise pela Anvisa, interações com a Anvisa, entre outros. Ainda, no âmbito do processo de comercialização, foram apresentadas perguntas que avaliaram os desafios encontrados durante o processo de precificação do PTA pela CMED, considerando os diferentes trâmites processuais.

Por fim, o EIXO 3 – ACESSO compreendeu uma avaliação das diferentes etapas relacionadas ao processo de incorporação de um PTA no SUS, por meio da CONITEC. As perguntas foram relacionadas a uma avaliação das exigências da Comissão, bem como se há oportunidades de inovação ao sistema, como por exemplo, a utilização de acordos de compartilhamento de risco. Ainda, relacionado ao acesso, questionou-se se houve disponibilização de PTA por meio de outras formas que não aquela da incorporação por meio da Conitec no SUS, bem como perguntas relacionadas aos desafios e oportunidades da infraestrutura nacional de serviços de atenção à saúde para administração dos PTA nos pacientes.

4.2.4. Análise dos dados

Para a análise estatística foi realizada a distribuição da frequência simples das variáveis definidas no roteiro do questionário. Os dados qualitativos extraídos dos questionários foram apresentados como citações ilustrativas.

Para fins de análise dos dados, reitera-se que os dados das empresas ou de seus funcionários (participantes de pesquisa) foram anonimizados para garantir a desvinculação dos participantes da pesquisa ou das empresas às informações geradas.

APROVAÇÃO DOS ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília, em 29 de novembro de 2022, sob número CAEE 64064822.7.0000.0030 (**ANEXO A**). Foram observados todos os preceitos éticos que envolvem pesquisa com seres humanos, conforme determina a Resolução 466/12.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Os resultados relacionados ao objetivo específico 1 foram publicados no formato de artigo científico, intitulado como “**Cenário do financiamento público brasileiro de P&D em terapias avançadas: lições para as economias emergentes**”. O artigo completo foi publicado no periódico *Cytotherapy*, 2022 Nov;24(11):1158-1165, doi: 10.1016/j.jcyt.2022.06.004, e pode ser acessado por meio do endereço eletrônico: [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(22\)00708-3/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(22)00708-3/fulltext) (**APÊNDICE B**). Para evitar duplicidade de informação, foram relatados nos parágrafos que seguem somente os resultados do artigo, incluindo alguns achados adicionais não publicados, visto que a introdução e método já foram descritos na tese.

Foram identificadas 287 pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação e projetos de infraestrutura de pesquisa na área de PTA no período de 2004 a 2020. Após leitura dos resumos, triagem e classificação dos projetos por tipo de PTA, cinco projetos foram excluídos por consenso, por não tratarem de PTA, totalizando 282 pesquisas e projetos em PTA.

A **Figura 3** mostra a evolução do financiamento em PTA pelo MS e parceiros no período de 2004 a 2020, cujo investimento total foi de Int\$ 137.355.148,72. Tendo como base a quantidade de projetos e o valor financiado em 2004, percebe-se que o período de 2004-2008 foi o de maior fomento dos PTA, correspondendo a 56% do financiamento e 44% das pesquisas em todo o período (2004-2020) nesta área. Comparado a 2004, 2008 apresentou crescimento de 610% na quantidade de projetos financiados, o que representou aumento de 306% no financiamento. No período de 2010 a 2014, verificou-se crescimento desproporcional entre o valor financiado e a quantidade de projetos, indicando projetos com valor médio menor. Somente em 2007 não houve financiamento de projetos em PTA. De 2009 a 2019, houve financiamento em PTA, mas abaixo do registrado em 2004.

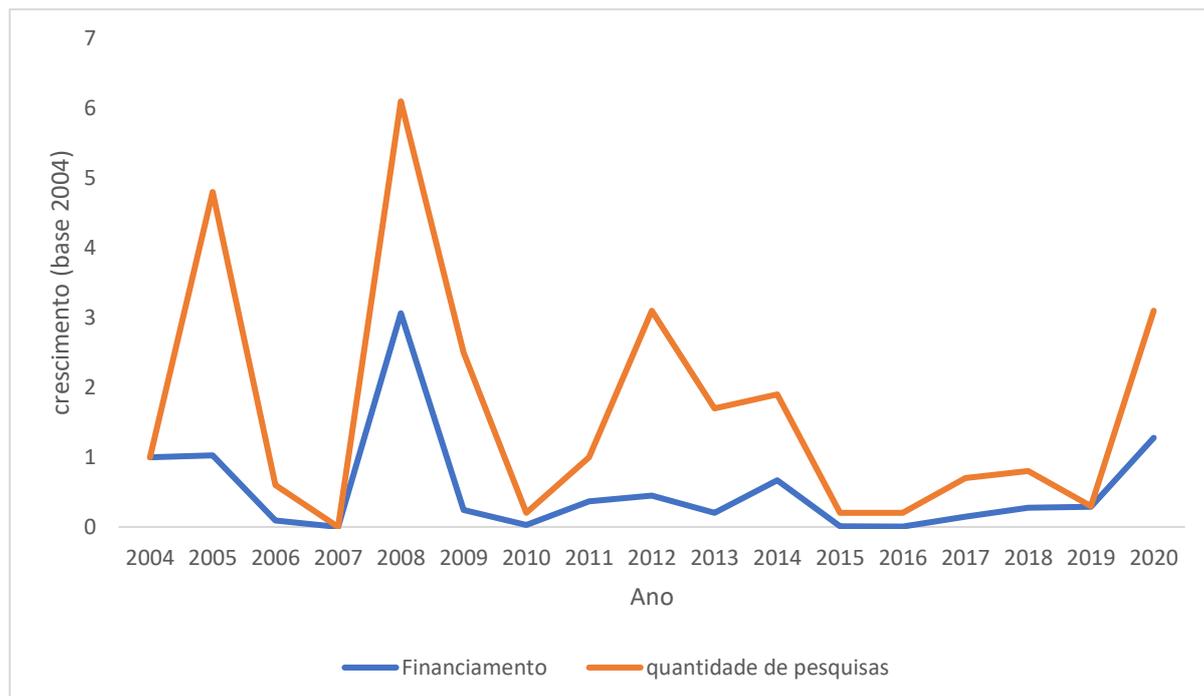


Figura 3 - Evolução do financiamento do MS e parceiros para os PTA no período 2004-2020

A **Figura 4** demonstra a intersetorialidade do investimento em PTA ao longo do período (2004 a 2020). Considerando o investimento em editais nacionais, que somaram aproximadamente Int\$ 110 milhões, destaca-se que o MS foi responsável por 61,5% dos recursos investidos. Adicionalmente, 18,2% foram oriundos do Ministério da Educação, por intermédio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); 15,5% do CT-Saúde e CT-Biotecnologia, ambos pertencentes ao Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT); 4,1% do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES); e 0,7% do Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), agência ligada ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

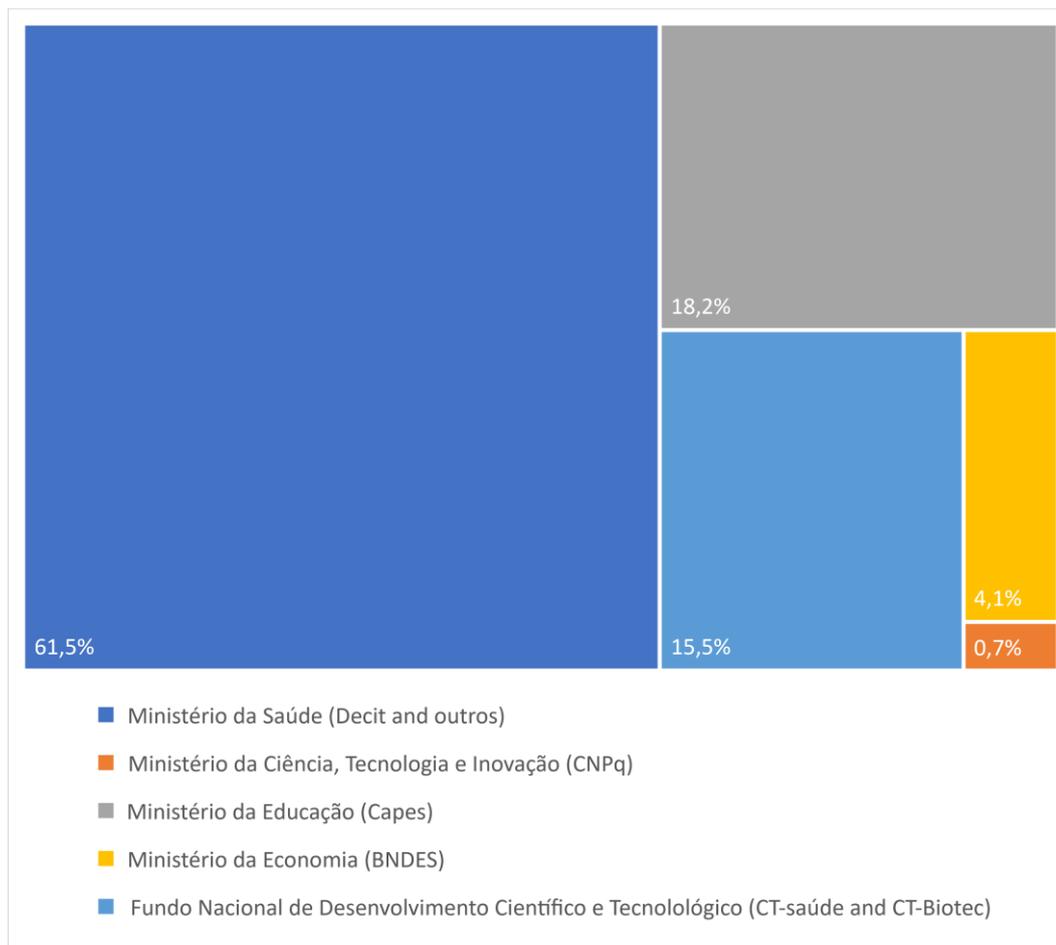


Figura 4 - Proporção (%) do valor financiado em PTA pelo MS e os diferentes parceiros setoriais em editais nacionais, Brasil, 2004-2020

A terapia celular foi o tipo de PTA que mais recebeu investimento no período analisado (83,23%), somando 214 projetos (75,88%) entre pesquisas básicas, pré-clínicas, clínicas e apoio para projetos de infraestrutura de pesquisa (**Tabela 1**).

Tabela 1: Estratificação do número de projetos e quantidade financiada em PTA pelo MS e parceiros, por tipo de PTA, Brasil, 2004-2020

| Tipo de PTA | N | % | Financiamento (Int\$) | % |
|---|------------|-------------|------------------------------|----------------|
| Terapia celular | 214 | 75,89% | 114.329.612,54 | 83.24% |
| Terapia gênica e celular | 2 | 0,71% | 46.744,21 | 0.34% |
| Terapia celular e engenharia de tecidos | 2 | 0,71% | 20.082,47 | 0.15% |
| Engenharia de tecidos | 40 | 14,18% | 11.455,894,44 | 8.34% |
| Terapia gênica | 24 | 8,51% | 10.89.81,06 | 7.93% |
| Total | 282 | 100% | 137.355.148,72 | 100.00% |

Destaca-se ainda que o número de projetos de pesquisas básicas e pré-clínicas, aquelas que se referem a um nível de maturidade tecnológica mais inicial, predominam entre aquelas mais financiadas na área de PTA, representando juntas 78,06% do número total de projetos e 44,86% do investimento total. Por outro lado, pesquisas clínicas, geralmente requeridas para avaliar tolerabilidade, segurança e eficácia com vistas a subsidiar um potencial registro para comercialização dessas terapias, representam apenas 14,18% das pesquisas financiadas e 22,16% do total do orçamento. Adicionalmente, evidenciou-se que 7,8% da quantidade total de projetos foram destinados para infraestrutura de pesquisa relacionada principalmente à área de terapia celular. Embora em menor número de projetos, a maior parte dos recursos aplicados (32,98%) destinou-se a projetos de estruturação ou manutenção de centros de tecnologia celular, à estruturação de biobancos de iPSC e ao gerenciamento de redes de pesquisa na área (**Tabela 2**).

Quando se compara a média de valor por projeto, houve um aumento crescente relacionado ao nível de maturidade tecnológica das pesquisas. Quando comparado à pesquisa básica, o valor médio por projeto foi 1,28 e 3,15 vezes maior para as pesquisas pré-clínicas e clínicas, respectivamente. Projetos relacionados à implantação ou manutenção de infraestrutura na área de terapia celular são aqueles que apresentaram o maior valor médio por projeto (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Estratificação do número de projetos de PTA e do valor financiado pelo MS e parceiros, por tipo de estudo, Brasil, 2004-2020

| Tipo de pesquisa/projeto | N | % | Valor (Int\$) | % | Média (Int\$) |
|---------------------------------------|------------|---------------|----------------------|---------------|---------------------|
| Básica | 95 | 33,69% | 22.874.979,17 | 16,65% | 240.789,25 |
| Engenharia tecidual | 17 | 6,03% | 3.375.147,10 | 2,46% | 198.538,06 |
| Terapia celular | 72 | 25,53% | 17.484.629,59 | 12,73% | 242.842,08 |
| Terapia gênica | 6 | 2,13% | 2.015.202,49 | 1,47% | 335.867,08 |
| Pré-clínica | 125 | 44,33% | 38.748.123,18 | 28,21% | 309.984,99 |
| Engenharia tecidual | 22 | 7,80% | 7.925.106,69 | 5,77% | 360.232,12 |
| Terapia celular | 82 | 29,08% | 21.400.985,32 | 15,58% | 260.987,63 |
| Terapia celular e gênica | 2 | 0,71% | 469.744,21 | 0,34% | 234.872,10 |
| Terapia celular e Engenharia tecidual | 1 | 0,35% | 74.674,38 | 0,05% | 74.674,38 |
| Terapia gênica | 18 | 6,38% | 8.877.612,58 | 6,46% | 493.200,70 |
| Clínica | 40 | 14,18% | 30.431.969,24 | 22,16% | 760.799,23 |
| Engenharia tecidual | 1 | 0,35% | 155.640,64 | 0,11% | 155.640,64 |
| Terapia celular | 39 | 13,83% | 30.276.328,59 | 22,04% | 776.316,12 |
| Infraestrutura de pesquisa | 22 | 7,80% | 45.300.077,13 | 32,98% | 2.059.094,41 |
| Terapia celular | 21 | 7,45% | 45.167.669,04 | 32,88% | 2.150.841,38 |
| Terapia celular e Engenharia tecidual | 1 | 0,35% | 132.408,09 | 0,10% | 132.408,09 |
| Total | 282 | 100% | 137.355.148,7 | 100% | 487.075,00 |

Embora o conjunto das pesquisas clínicas em PTA contemplem diversas áreas da medicina, predominaram a Cardiologia (28,8%) e a Neurologia (21,2%), que juntas somam 50% do total de pesquisas (**Figura 5**). Os outros 50% são representados pelas áreas da Ortopedia (11,5%), Hematologia (7,7%), Pneumologia (7,7%), Oncologia (5,8%), Endocrinologia (5,8%), Oftalmologia (5,8%), Dermatologia (3,8%), Gastroenterologia (1,9%).

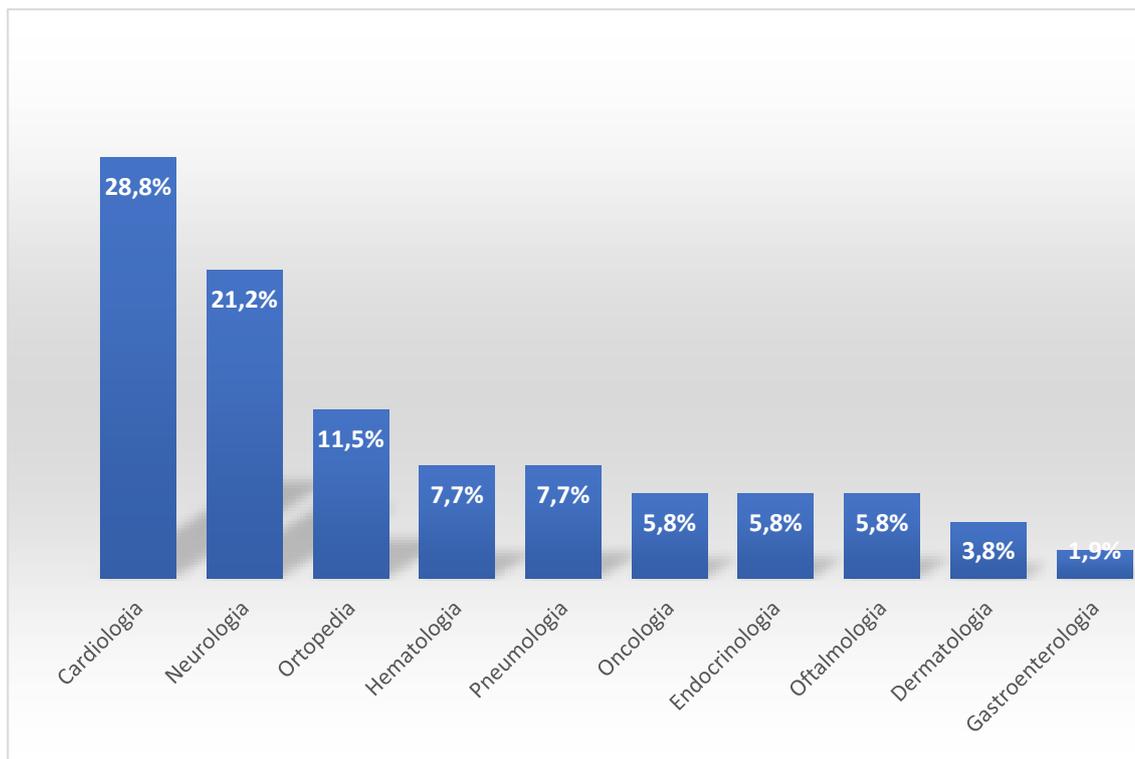


Figura 5 – Distribuição (em %) de pesquisas clínicas em PTA por área da medicina

Nota: Pesquisas clínicas que incluíam mais de uma área foram contabilizadas mais de uma vez, portanto o número absoluto de pesquisas classificadas pela doença alvo foi maior do que o número de pesquisas financiadas.

Quando os projetos financiados via chamada pública nacional e contratação direta foram estratificados por valor financiado e pela quantidade de projetos por região brasileira, constatou-se que a região Sudeste foi a mais beneficiada (aproximadamente 68% do número de projetos financiados e 67% do valor total). As regiões Norte e Centro-Oeste foram as que tiveram o menor número de projetos financiados, bem como as que menos receberam recursos. As regiões Sul e Nordeste foram similares quando comparadas em termos de valores recebidos, embora a região Sul contemple um número maior de projetos (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Estratificação dos projetos em PTA pelo total de número de projetos financiados e pelo valor total financiado, por região, Brasil, 2004-2020

| Região | Valor Total (Int\$) | % de Valor | Número de projetos financiados | % de projetos |
|---------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------|---------------|
| Sudeste | 90.354.524,00 | 68,28% | 170 | 72,96% |
| Sul | 18.748.160,52 | 14,17% | 37 | 15,88% |
| Nordeste | 19.757.825,77 | 14,93% | 21 | 9,01% |
| Norte | 691.190,90 | 0,52% | 2 | 0,86% |
| Centro-Oeste | 2.770.959,77 | 2,09% | 3 | 1,29% |
| Total Geral | 132.322.660,96 | 100% | 233 | 100% |

Para melhor visualização, foram selecionadas as 10 instituições que foram contempladas com o maior número de projetos (**Tabela 4**) e as 10 primeiras ranqueadas por valor total de projetos financiados (**Tabela 5**). A Universidade de São Paulo (USP) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pertencentes as regiões Sudeste, juntas foram responsáveis pelo desenvolvimento de 43% do total de projetos e receberam aproximadamente 50% do recurso total disponibilizado.

Tabela 4 - Estratificação das 10 primeiras universidades ranqueadas por número de projetos em PTA financiados, Brasil, 2004-2020

| Instituição | Região | Número de projetos financiados | % de projetos financiados |
|--|---------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Universidade de São Paulo (USP) | SE | 67 | 23,76% |
| Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) | SE | 58 | 20,57% |
| Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz - PR, BA, RJ) | S, NE, SE | 20 | 7,09% |
| Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) | S | 18 | 6,38% |
| Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) | SE | 13 | 4,61% |
| Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) | SE | 11 | 3,90% |
| Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR e PUCRS) | S | 8 | 2,84% |
| Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) | NE | 8 | 2,84% |
| Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) | SE | 7 | 2,48% |
| Instituto Nacional de Cardiologia (INC) | SE | 6 | 2,13% |

Tabela 5 - Estratificação das 10 primeiras universidades ranqueadas por valor total financiado em projetos em PTA, Brasil, 2004-2020

| Instituição | Região | Valor Total (Int\$) | % de Valor |
|--|---------------|----------------------------|-------------------|
| Universidade de São Paulo (USP) | SE | 40.189.043,78 | 29,26% |
| Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) | SE | 28.913.210,71 | 21,05% |
| Instituto Nacional de Cardiologia (INC) | SE | 11.598.217,03 | 8,44% |
| Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz - PR, BA, RJ) | S, SE, NE | 10.139.176,97 | 7,38% |
| Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR e PUCRS) | S | 7.722.120,13 | 5,62% |
| Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) | S | 7.599.131,99 | 5,53% |
| Hospital São Rafael - Monte Tabor | NE | 3.838.176,71 | 2,79% |
| Hospital Santa Isabel | NE | 3.440.236,47 | 2,50% |
| Universidade Federal de Goiás (UFG) | CO | 2.727.705,33 | 1,99% |
| Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) | SE | 2.720.511,77 | 1,98% |

5.2 RESULTADOS RELACIONADOS AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2

O manuscrito “**Challenges and opportunities for Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil: from development to access**” foi submetido em 04/11/2023 ao periódico *Cytotherapy* e encontra-se sob revisão (Manuscript Number: JCYT-D-23-00464) (**APÊNDICE C**). A seguir encontra-se a versão em português dos achados do estudo.

Foram identificadas 15 indústrias farmacêuticas estrangeiras que possuem autorização para comercialização de PTA no FDA, e/ou no EMA, e/ou no PMDA, e com sede/representação no Brasil. Três empresas foram identificadas como subsidiárias de outras companhias. Quando as subsidiárias foram contactadas, foi indicado quem participaria da pesquisa (subsidiária ou matriz). Considerando que uma das empresas matriz já estava incluída na lista de empresas identificadas, o questionário foi enviado para 14 empresas. Deste total, 10 responderam (taxa de resposta de 71,4%), 3 não responderam ao convite e 1 se recusou a participar da pesquisa. As empresas enviaram suas respostas entre 14/12/22 e 06/03/23.

Desafios e oportunidades identificadas na fase de Pesquisa & Desenvolvimento

60% dos participantes (referente a 6 empresas) informaram que as empresas submeteram ou em estão em processo de submissão de ensaio clínico de PTA às diferentes instâncias regulatórias nacionais (CONEP, CTNBio e Anvisa). Neste sentido, a pesquisa permitiu que esses 6 participantes avaliassem o grau do desafio (menor, médio, maior) das diferentes instâncias regulatórias responsáveis pela autorização de ensaios clínicos no país (Figura 6). A maioria das empresas (83,3%) consideraram o Sistema CEP/CONEP e a CTNBio como desafios maior ou médio. Por outro lado, não houve predomínio na percepção dos participantes sobre grau dos desafios impostos pela Anvisa em relação à autorização para realização de ensaios clínicos, obtendo 33,3% em cada uma das classificações (Figura 6).

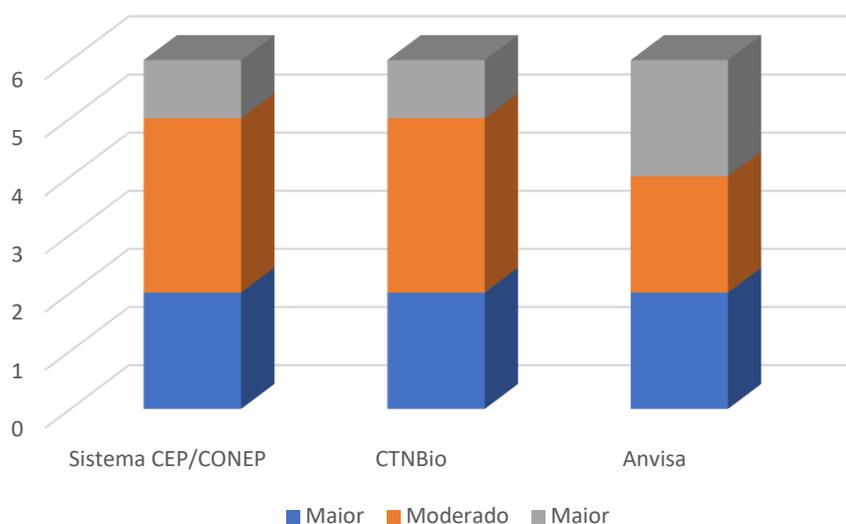


Figura 6 - Classificação do grau de desafio (maior, médio, menor) relacionado às diferentes autoridades regulatórias responsáveis pela autorização de ensaios clínicos no Brasil

Nota: As colunas se referem ao número de participantes que classificaram os diferentes graus de desafio de cada autoridade regulatória.

Para compreender melhor os desafios, cada uma das instâncias regulatórias foi avaliada individualmente sob diferentes aspectos do processo regulatório.

O processo de análise ética conduzido pelo sistema CEP/CONEP foi avaliado pelas indústrias sob diferentes perspectivas (burocrática, jurídica, estratégica) (Figura 7). Aspectos como interações com a CONEP durante o processo de pré-submissão do projeto, instrução processual (documentação Res.196/96), processo de submissão à Plataforma Brasil e número e teor das pendências obtiveram uma avaliação positiva, já que as empresas avaliaram estes fatores como excelente, bom ou regular. Nenhuma empresa considerou estas questões como ruim ou péssima. Entretanto, avaliações divergentes foram encontradas nas dimensões interações com a CONEP durante o processo de análise ética, harmonização de análise da CONEP em relação a outros comitês internacionais e tempo de análise pela Comissão, tendo em vista que embora a maioria das empresas tenha considerado ótimo, bom ou regular, houve avaliação negativa, com pelo menos uma empresa considerando estes aspectos como ruim. Uma das empresas avaliou como péssima a segurança jurídica do sistema de avaliação ética, embora três empresas tenham avaliado como bom ou regular. Um dos participantes considerou que “*Por ser uma área*

nova, muitas vezes os relatores dos próprios CEPs das instituições e conseqüentemente da CONEP, podem não ter familiaridade com o tema, solicitando itens excessivos aos investigadores, gerando atraso nas análises”.

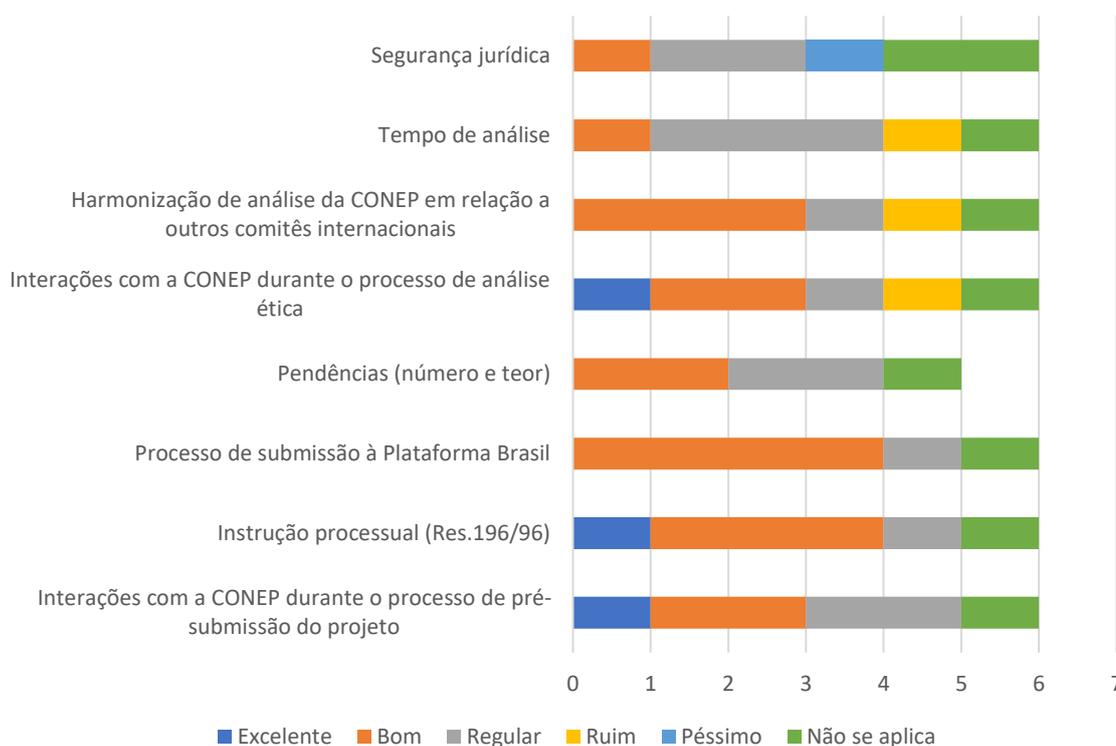


Figura 7 - Avaliação dos aspectos relacionados a autorização de um PTA pela CONEP

O trabalho realizado pela CTNBio relacionado ao processo de avaliação de biossegurança de OGM foi muito bem avaliado pelos participantes da pesquisa, já que a maioria considerou os aspectos definidos no formulário como excelente ou bom (**Figura 8**). O participante que considerou o tempo de análise pela Comissão como regular, destacou que “... há sensibilidade da CTNBio em priorizar quando necessário”.

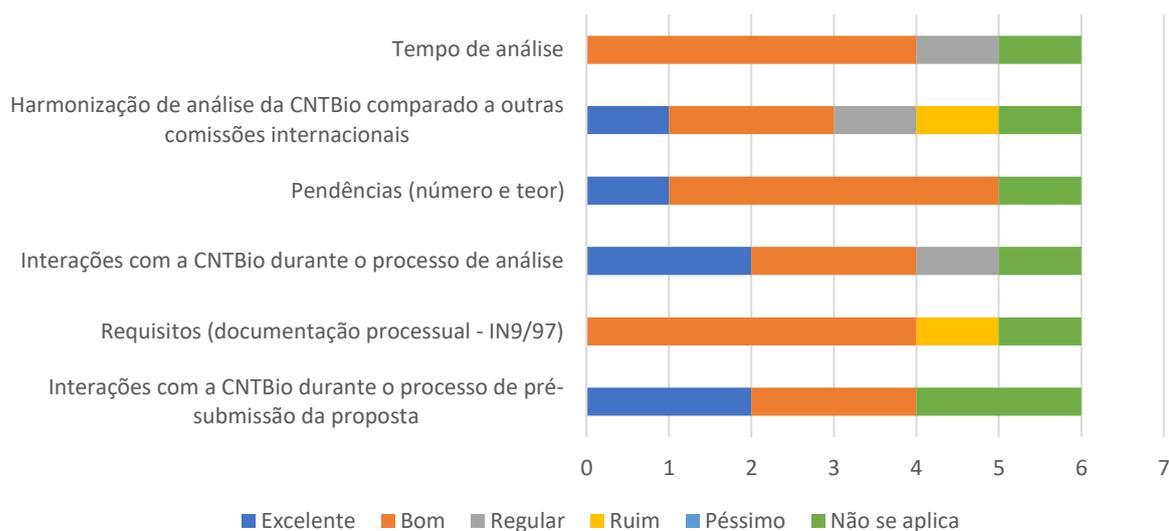


Figura 8 - Avaliação dos aspectos relacionados a autorização de um OGM pela CNTBio

Destaca-se a atuação da Anvisa na avaliação, já que a maioria dos aspectos relacionados ao processo de autorização de ensaios clínicos foram avaliados como excelentes ou bons, e nenhum dos itens foi avaliado como ruim ou péssimo (Figura 9). Um dos participantes considera que *“A Anvisa foi muito aberta a receber e entender a inovação, com intuito de não privar a população brasileira dos benefícios dessas novas terapias. O foco da agência foi muito em garantir a segurança e confirmar a eficácia da inovação terapêutica em questão”*. Ademais, outro participante mencionou que *“Um ponto de melhoria relacionado ao Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA) é que deveriam ser aceitos documentos em inglês ou espanhol, tendo em vista que traduções levam tempo e trabalho, devido à necessidade de revisão detalhada”*.

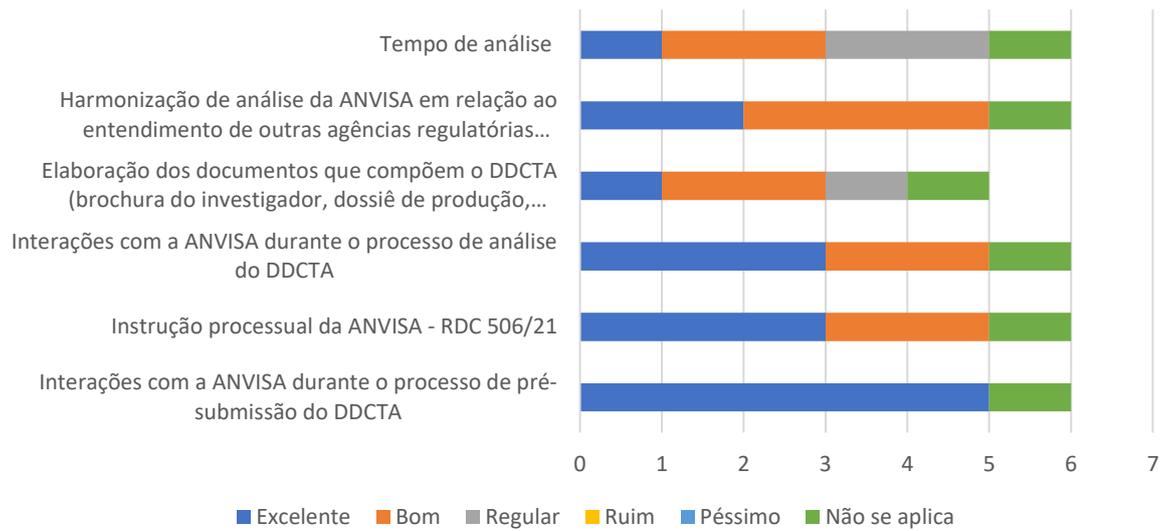


Figura 9 - Avaliação dos aspectos relacionados à autorização de um ensaio clínico pela Anvisa

O questionário também incluiu uma avaliação das universidades e/ou centros de pesquisas brasileiros quanto a condução dos ensaios clínicos em PTA. A maioria dos participantes avaliou positivamente a qualidade da infraestrutura, a capacitação dos pesquisadores e a qualidade da execução dos estudos (**Figura 10**).

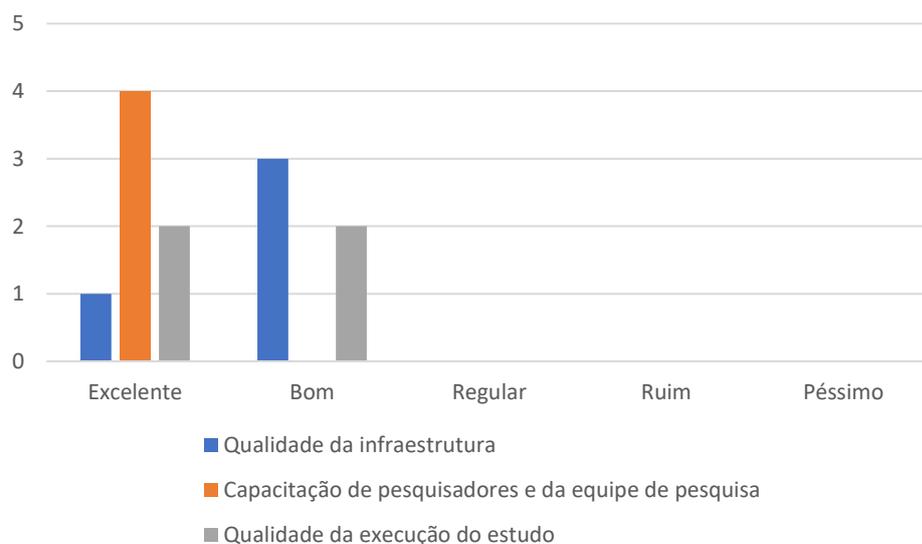


Figura 10 - Avaliação das universidades e/ou centros de pesquisas brasileiros que conduzem ensaios clínicos em PTA

Adicionalmente, a maioria dos participantes considerou que o Brasil possui capacidade científica instalada, incluindo uma massa crítica de pesquisadores para realizar parcerias entre a indústria e as universidades na área de terapias avançadas. Embora a qualidade dos pesquisadores tenha recebido destaque, avaliou-se que estes *“ainda estão em número reduzido”*. Outro fato importante mencionado foi a *“grande capacidade para a condução de estudos do país”*, embora *“ainda haja muitas lacunas e espaço para o avanço nesta área no país”*. Adicionalmente, considerou-se que *“faltam incentivos financeiros, infraestrutura e framework para parcerias público-privadas, bem como mindset voltado para propriedade intelectual”*, bem como a necessidade de *“melhorar os prazos regulatórios gerais e fomentar a pesquisa no país”*.

Devido ao entendimento de que há capacidade científica instalada, e pelo conhecimento dos pesquisadores relacionados às características da população brasileira, a maioria dos participantes afirmou que a empresa a qual colabora possui interesse em prospectar parcerias ou já possui colaborações com pesquisadores brasileiros da área de PTA. Um dos participantes chamou atenção de que *“Interesse existe, mas recursos são limitados e disputados entre regiões e países. Pode haver inclusive interesse específico de forma a se reverter em oportunidades locais”*.

Desafios e oportunidades identificadas na fase de comercialização de PTA

O Brasil vem registrando PTA desde 2020, quando da publicação de norma específica para registro pela Anvisa. 60% das empresas informaram que possuem PTA registrado ou que estão em fase de autorização de registro na Anvisa. O processo de registro apresentou-se bem avaliado no país, demonstrado pela **Figura 11**, onde é possível verificar que a maioria considerou o processo como excelente ou bom. Um dos participantes da pesquisa mencionou que a Anvisa *“teve uma postura extremamente receptiva para avaliação da inovação”*. O prazo de análise para registro pela Anvisa foi considerado como ruim por uma única empresa.

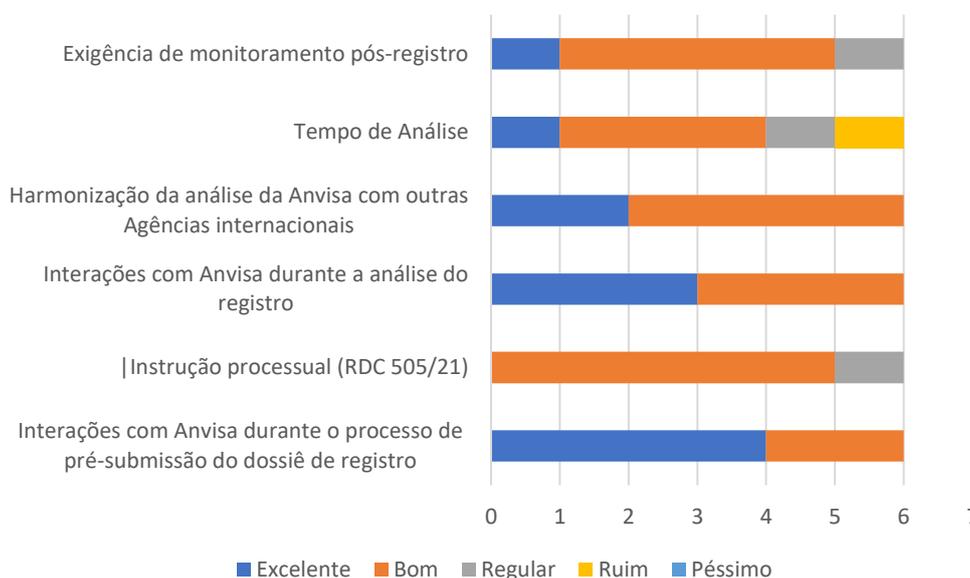


Figura 11 - Avaliação dos aspectos relacionados ao registro de PTA na Anvisa

As empresas que não possuem seus PTA em processo de registro ou já registrados pela Anvisa apontaram os motivos e as barreiras identificados.

“No nosso caso, ainda não foi submetido para registro na Anvisa pois existem condicionantes como aprovação por outras agências (FDA e EMA) e construção de dossiê internacional para adaptação ao Brasil. Além disso, a Anvisa exige aprovação no país de origem, o que ainda não ocorreu”.

“O Brasil não fez parte da onda inicial de países nos quais a submissão regulatória foi priorizada”.

“Minha empresa tem o Brasil como prioridade na realização das pesquisas clínicas e no registro, porém entendemos que as autoridades regulatórias precisam ser mais flexíveis ao avaliar estes novos modelos de desenvolvimento de produtos para doenças raras e ultrarraras com biomarcadores preditivos de resposta para registro acelerado, até que se obtenha dados mais robustos na fase III. Um modelo interessante seria a aprovação condicionada à entrega de dados no médio e longo prazo - principalmente nos casos em que os pacientes não têm

outra alternativa terapêutica, como por exemplo para doenças neurodegenerativas, com sequelas irreversíveis e óbitos prematuros”.

“Falta de experiência destes produtos e regulamentações que possam endereçar este ponto são as barreiras mais impactantes”.

A precificação dos PTA no Brasil é baseada na Resolução nº 2/2004 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). As terapias avançadas, por não se enquadrarem nas categorias da Resolução, são consideradas como “casos omissos” no Comitê Técnico-Executivo (CTE), e, portanto, fica a critério do CTE definir como se dará o preço teto máximo do medicamento. Os participantes da pesquisa consideram que esse processo não é adequado e entendem ser necessário uma atualização da normativa para atender as inovações disruptivas, como os PTA: *“Se a regra da Categoria I fosse realmente utilizada e aplicada adequadamente, a Resolução 2 poderia atender a precificação dessas categorias. Todavia, há uma confusão entre a aplicação da norma e análise que consideram a incorporação do medicamento, o que está incorreto, pois o nosso sistema de precificação e de incorporação são distintos. Atualmente, a CMED extrapola em alguns casos a regulamentação em vigor, o que prejudica a segurança jurídica do processo”.* Na mesma linha, um participante considera que a *“Resolução n. 2 é de 2004, onde ainda não tínhamos terapias avançadas sendo trazidas ao país. Seria importante ocorrer uma atualização da mesma que considerasse o valor que as terapias avançadas trazem, desde que essa atualização não traga prejuízos ou retrocesso ao que se tem na Resolução n. 2, ou seja, a atualização só faz sentido se estimular a entrada de inovação no país, reconhecendo seu valor na saúde”.* Os principais desafios relacionados a precificação de um PTA pela CMED citados pelos participantes estão relacionados a:

“Dificuldade pela CMED na aceitação de outros tipos de estudos mais iniciais como Fase II para precificação, sendo que já são aceitos pela Anvisa; Divergências na escolha de comparadores; Quantidade de casos sendo considerados como omissos; Não reconhecimento do valor da inovação na precificação; Utilização

de agências de ATS como fontes de referência para escolha de comparadores, sendo que o processo é de precificação (preço máximo de venda) no país e não de incorporação de tecnologia no SUS”.

“Falta de comparativos de preços”.

“Tempo para análise”.

“Não há previsibilidade específica e flexibilidade na regulamentação para discussões sobre a inovação, o que dificulta e prolonga o processo administrativo”.

Desafios e oportunidades identificadas na fase de acesso de PTA ao SUS

Quanto a disponibilização de um PTA no SUS, cuja análise para incorporação é realizada pela CONITEC, um dos participantes considerou que a Comissão é harmonizada com outras agências de incorporação de tecnologias em saúde ao redor do mundo. Entretanto, foi considerando inadequado o tempo entre a decisão de incorporar e a disponibilidade da terapia no SUS e que *“Após decisão de incorporação de tecnologia, o prazo para dispensação pelo SUS para os pacientes precisa ser respeitado”*. As respostas também indicaram que o Ministério da Saúde está aberto a discutir modelos inovadores para reembolso das terapias avançadas, embora um dos desafios seja *“Entendimento da inovação, discussão sobre modelos diferentes de financiamento, considerando regulamentação e legislação vigente”*. Um dos participantes acredita que *“O SUS ainda não está preparado para a incorporação de terapias avançadas. Muito se discute sobre acordos de risco compartilhado, mas a execução e monitoramento desses acordos ainda é um desafio. O uso de limiares de custo-efetividade, se usados como critério único de incorporação de tecnologias no SUS, será uma barreira de acesso à inovação para os pacientes, a análise técnica da qualidade (segurança, eficácia, efetividade) deveria ser feita separadamente da de impacto orçamentário, sendo que a última precisa ser pactuada com órgãos responsáveis pela compra das tecnologias, como Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde e programas estratégicos. A decisão de não incorporação não deveria*

ser feita se o motivo for única e exclusivamente impacto orçamentário, deveria existir mais participação da sociedade nestes casos e a busca por alternativas”. Ainda, mencionou a necessidade de que “todo o processo de incorporação de tecnologias precisa ser mais transparente, com maior participação da sociedade, observando análise multicritério (social, econômica, saúde, prioridades, etc.) e a decisão de agências de ATS precisa ser técnica e não sofrer interferência política”.

Em relação à disponibilização do PTA no SUS, diferentes participantes mencionaram que a terapia vem sendo disponibilizada por diversas vias de acesso, seja pela incorporação ao SUS, judicialização, uso compassivo, acesso expandido e fornecimento de medicamento pós-estudo.

A maioria dos participantes considera que o Brasil possui infraestrutura de serviços de atenção à saúde para administração dos PTA nos pacientes. Três participantes apresentaram similaridade na avaliação ao mencionar que há centros de qualidade para administração e monitoramento dos PTA nas principais cidades brasileiras, porém, consideram que ainda há espaço para expansão e melhoramento.

6 DISCUSSÃO

6.1. DISCUSSÃO RELACIONADA AO OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Este estudo identificou que, no período de 2004 a 2020, o MS (61,5%) em parceria com órgãos de C&T, educação e economia (38,5%) investiram Int\$ 137,35 milhões em 282 projetos de PTA. O financiamento contemplou pesquisas científicas, tecnológicas e de inovação (67% do total) e projetos de implantação ou manutenção de infraestrutura nos centros de pesquisa selecionados (32,98%). Em convergência global, a terapia celular foi o tipo de PTA que mais se beneficiou do investimento público, totalizando 82,23% do financiamento total no período analisado. As áreas da Cardiologia (29%) e da Neurologia (21%) foram o foco principal dos ensaios clínicos. Seguindo o padrão global de financiamento em P&D pelo setor público, o número de pesquisas básicas (33,69%) e pré-clínicas (44,33%) predominam entre aquelas mais financiadas.

Reconhece-se que dados globais sobre o investimento em P&D biofarmacêutico pelos setores público e privado são escassos(163). Embora vários relatórios forneçam algumas estimativas de investimento por empresas biofarmacêuticas, são raras as informações por universidades, instituições públicas, instituições filantrópicas e fundações (163). A *FreeMind Consultants* afirmou, por meio do *Advanced Therapies Investment Report 2017*, que o *National Institutes of Health (NIH)*, o *Department of Defense (DOD)*, e outras agências Federais dos Estados Unidos, dedicam todos os anos centenas de milhões de dólares especificamente à terapia gênica e mais de US\$ 1,5 bilhão à pesquisa com células-tronco(164). Em 2004, o estado da Califórnia investiu US\$ 3 bilhões no *Institute for Regenerative Medicine (CIRM)* para estimular o desenvolvimento de pesquisas com terapia celular e em estruturas de pesquisa (*facilities*), cujo financiamento ocasionou benefícios econômicos diretos e indiretos ao Estado(111). Quando comparamos o financiamento dos países de alta renda com aquele identificado no presente estudo, é compreensível a

incipiente contribuição do Brasil para o setor de medicina regenerativa frente ao cenário global (165). Nas economias emergentes, além das subvenções governamentais para P&D serem insuficientes, adiciona-se baixos investimentos de grupos privados ou de capital de risco(166) .

Destaca-se que embora o investimento do MS não contemple todas as pesquisas financiadas em PTA no Brasil, reconhece-se que as conquistas no campo da terapia celular no país foram devido ao financiamento coordenado por esta política setorial(51)(165). Soma-se a isto o fato de que 12% (Int\$ 137,35 milhões) do investimento global (Int\$ 1.142.868.367,96) realizado pelo Decit, no mesmo período, foi para as PTA, o que é relevante se considerarmos os inúmeros desafios de saúde no país. A transição epidemiológica brasileira não tem ocorrido de acordo com o modelo experimentado pela maioria dos países desenvolvidos. No Brasil, predominam as doenças crônico-degenerativas, mas também persistem as doenças transmissíveis, como doenças endêmicas e emergentes transmitidas por vetores (ex.: dengue, chikungunya e Zika vírus) (144). Portanto, a agenda de prioridades de pesquisa em saúde é dinâmica e concorre pelo escasso financiamento para contemplar as características epidemiológicas no país.

Os resultados demonstraram que no período de 2004 a 2020 houve financiamento contínuo e irregular em PTA pelo MS e parceiros, entretanto, este investimento não acompanhou a tendência crescente do período de 2004 a 2008, que concentrou 56% do investimento total. A diminuição em 2006 e 2007 é explicada pelas ações realizadas em 2004 e 2005 (grandes ensaios multicêntricos de terapia celular em doenças cardíacas e lançamento de chamadas públicas para apoiar projetos de PTA) que levaram ao monitoramento das ações nos anos subsequentes. Além disso, é provável que 2007 foi dedicado ao planejamento para a criação dos CTCs em 2008. Embora o MS apresente orçamento próprio para fomento à pesquisa em saúde, quase 40% do investimento em chamadas públicas nacionais de fomento aos PTA foi de parcerias com os setores de educação (CAPES/MEC), economia (BNDES/ME), C&T (CNPq/MCTI), e FNDCT (CT-Saúde e CT-Biotecnologia). Ocorre que os orçamentos do FNDCT e do CNPq foram drasticamente reduzidos a partir de 2013(167). A crise econômica brasileira, agravada a partir de 2014, culminou com políticas de austeridade fiscal que restringiram ainda mais a agenda de

C&T no país (168)(169), impossibilitando a continuidade de financiamento conjunto e reduzindo o volume de financiamento ao longo do período estudado.

A atuação dos parceiros institucionais do MS não se restringe ao financiamento de pesquisas, contemplando também a definição de prioridades (fase anterior ao financiamento) e a apropriação e disseminação dos resultados (fase posterior ao financiamento). A institucionalização de uma política setorial de CT&I em saúde tornou possível priorizar pesquisas orientadas pelas necessidades da população (146). O MS é responsável por formular políticas de saúde nas áreas do desenvolvimento industrial, de incorporação de tecnologias, de formação de recursos humanos, de assistência integral em todos os níveis de complexidade do SUS, de vigilância em saúde, entre outros. Portanto, esse complexo sistema pode nortear a agenda estratégica de C&T em saúde do Estado brasileiro e incorporar os resultados das pesquisas.

Se por um lado, a política setorial de fomento à pesquisa em saúde favorece a indução e o estabelecimento de prioridades (146), por outro o orçamento da C&T concorre com ações de assistência à saúde. Se considerarmos o período não pandêmico de 2019, o orçamento do MS foi de aproximadamente Int\$ 62 bilhões (*Adjusted for Purchasing Power Parity*), sendo 44,9% destinado exclusivamente às ações de assistência ambulatorial e hospitalar (170). Em um sistema de saúde universal e integral, em que ao longo de seus 30 anos foi subfinanciado (169)(47), e mais recentemente, com as políticas de austeridade que limitaram o crescimento dos gastos públicos, financiar PD&I em alta complexidade tecnológica é fundamental para evitar que a dependência tecnológica externa seja mais profunda.

O campo da terapia celular foi considerado área estratégica para o sistema público de saúde no Brasil(51) e, portanto, recursos importantes foram destinados à estruturação e à manutenção dos CTC. A complexidade dessas terapias exige competências e infraestrutura diferentes dos produtos sintéticos ou até mesmo dos biológicos tradicionais(171). Países como China e Índia construíram centros nacionais de terapia celular, com a intenção de produzir linhas de células-tronco de alta qualidade para pesquisa(166). No Brasil, os CTC foram criados para desenvolver linhagens de células-tronco humanas em condições de BPF, para o desenvolvimento de conhecimentos e de tecnologias, e apoio à qualificação de recursos humanos. Essa ação configurou a Rede

RNTC, formada pelos 8 CTC e 52 laboratórios associados, que permitiu o trabalho colaborativo entre os pesquisadores do país(49). Redes similares foram implementadas em outros países, como a *Spanish Cell Therapy Network* (TerCel), iniciativa pública colaborativa financiada pelo governo espanhol para a pesquisa translacional nacional. A iniciativa acelerou as publicações em periódicos de impacto e promoveu aumento do número de pesquisas realizados em colaboração entre grupos da rede, mesmo em períodos de baixo apoio financeiro público para a pesquisa devido à crise econômica do país(172).

No Brasil, a partir da estruturação dos CTC e da consolidação da RNTC, houve financiamento ininterrupto, mas irregular, para área de terapia celular, seja por meio de chamadas públicas nacionais ou locais, e da contratação de projetos considerados estratégicos. Pela consolidação de políticas específicas de financiamento e aprimoramento do processo regulatório, o Brasil se tornou o líder da pesquisa em células-tronco da América Latina, em número de pesquisadores, instituições envolvidas e número de artigos publicados (173)(50).

Por outro lado, ao longo do período, os achados deste trabalho demonstram investimento insuficiente em terapias gênicas. A causa para isso não está vinculada a inexistência de pesquisadores qualificados no país, mas talvez se explique pelos problemas enfrentados pela terapia gênica quando dos primeiros ensaios clínicos na virada do milênio. Em 2004, a repercussão do caso de Jesse Gelsinger ainda assombrava o campo da terapia gênica (174). Embora o otimismo esteja atualmente generalizado e as incertezas tenham sido ultrapassadas, em 2004, foi considerado um investimento de alto risco, especialmente para um país com escassos recursos para financiar P&D, coordenar esforços numa área que representava um desafio principalmente relacionados com a segurança do paciente.

O fato de não se ter investido em P&D nesse segmento, além de aumentar a dependência tecnológica de insumos de saúde no país, torna-se ainda mais grave quando se avalia o impacto orçamentário que as terapias gênicas vêm causando no SUS, por meio da judicialização, que se fundamenta no direito constitucional à saúde. A política pública de saúde no Brasil inclui o dever do Estado de prestar assistência à saúde individual, de forma integral, universal e gratuita, resultando numa jurisprudência favorável à

responsabilização dos entes federativos no cumprimento imediato da assistência farmacêutica(175)(176). Embora a terapia Zolgensma (Novartis) ainda não esteja disponível no SUS pela via clássica da incorporação, o MS pagou por 75 tratamentos por meio ações judiciais, a um custo de 2 milhões de dólares por tratamento(136). Considerando o grande número de ensaios clínicos em andamento, vários poderão chegar ao mercado (27)(2) pressionando ainda mais a sustentabilidade do SUS.

Para tornar os PTA amplamente disponíveis e acessíveis, os governos, a indústria e a academia precisam atuar conjuntamente para facilitar a translação da pesquisa, já que existem desafios tecnológicos, clínicos, produtivos, regulatórios e econômicos(2)(171)(177). A pandemia de Covid-19 representa um claro exemplo da relevância das colaborações internacionais para superar as barreiras da translação do conhecimento(178). No caso dos PTA, o desenvolvimento de modelos pré-clínicos adequadamente desenhados pode reduzir a incerteza clínica(179), entretanto continuam como desafios a serem superados (2). Globalmente, o setor público foca seu investimento em pesquisas básicas e pré-clínicas(164)(163)(38), sendo predominantemente responsável pelo desenvolvimento em estágio inicial(164), que se configura como um investimento de risco. A grande maioria das plataformas tecnológicas de PTA, por exemplo, são originalmente desenvolvidas na academia. Em consonância com o quadro de financiamento global, os resultados do presente trabalho demonstram a predominância do apoio público em pesquisas básicas e pré-clínicas.

Devido à importância que a oncologia e a cardiologia ocupam nas estimativas da carga global de doença, estas representam proporção significativa em desenvolvimento clínico no mundo. A oncologia lidera em número de ensaios clínicos, tanto aqueles com financiamento público quanto privado (27)(26)(180), ao contrário dos achados do presente estudo em que metade das pesquisas em fase de desenvolvimento clínico estão na área da cardiologia e da neurologia. Esse fato fez com que o Brasil se destacasse em 2004 pelo financiamento de um dos maiores ensaios clínicos com células-tronco para doenças cardíacas do mundo (166).

A distribuição geográfica das atividades de pesquisa e dos projetos de infraestrutura financiados em PTA, por chamadas nacionais e contratações

direta, apresentam o mesmo padrão de concentração regional histórica da pesquisa em saúde no Brasil(181). A região Sudeste vem ao longo dos anos liderando o desenvolvimento de pesquisas no país. Isso é parte do financiamento nacional, mas também considerando os recursos disponíveis pelas agências de financiamento regionais. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por exemplo, está ao lado de instituições federais que mais financiam pesquisas no país(182). Isso gera um ciclo em que aquelas instituições em que recebem mais recursos alcançam uma infraestrutura mais adequada e uma forte concentração de doutores e mestres. Conseqüentemente, os investimentos voltados à pesquisa em saúde voltam a se redirecionar predominantemente para essas regiões, agravando o cenário de iniquidade nesse campo. Foi, portanto, com o propósito de reduzir as desigualdades regionais e fortalecer as capacidades locais de pesquisa, que se instituiu, em 2004, o Programa de Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em saúde (PPSUS)(183).

Os PTA trazem grandes promessas para a cura de doenças e se atenderem às expectativas e fornecerem evidências de eficácia nos ensaios clínicos em andamento, muitas terapias poderão chegar ao mercado nos próximos anos(27). Nesse contexto, o estabelecimento de políticas nacionais e a construção da capacidade estratégica do Estado são essenciais para superação da dependência tecnológica e efetivação da universalidade e da integralidade do cuidado da saúde (184). O Brasil instituiu, em 2020, o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) que tem por finalidade incentivar o desenvolvimento científico e tecnológico nacional nas áreas de genômica e saúde de precisão, promover o desenvolvimento da indústria genômica nacional e estabelecer prova de conceito para uma linha de cuidado em genômica e saúde de precisão (52). Esse fato gerou em 2020 a retomada do financiamento na área, com o lançamento de chamada pública específica para o desenvolvimento de plataformas de conhecimento, testagem e exploração em torno de conceitos inovadores com tecnologia nacional para obtenção e desenvolvimento de PTA. Entretanto, para superar gargalos no desenvolvimento dos PTA, o Brasil precisará tornar o Programa uma prioridade do Estado brasileiro e promover financiamento contínuo na área, assim como

outros países que definiram políticas de investimento em PTA como um dos seus pilares estratégicos.

Este estudo possui algumas limitações, já que se concentrou exclusivamente no financiamento público do MS. Embora trata-se de um ente federal e, certamente, foi o maior financiador brasileiro na área de terapia celular (criação dos CTC e da RNTC), existem outros órgãos públicos que possuem mecanismos independentes de financiamento, como a FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Assim, o volume de financiamento pode ser maior do que foi estimado. Segundo, foram considerados apenas os valores financiados pelo MS e parceiros, sem levar em consideração eventuais contrapartidas das instituições beneficiárias dos projetos de pesquisa, com pagamento de salários dos pesquisadores com vinculação estatutária. Em outras jurisdições, como Reino Unido e EUA, os pesquisadores são remunerados pelas atividades de pesquisa. No Brasil, isto é parte integrante das atividades de pesquisa em instituições de ensino e pesquisa.

6.2. DISCUSSÃO RELACIONADA AO OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Este estudo coletou dados de forma sistematizada e inédita da experiência da indústria no desenvolvimento clínico, na comercialização e no acesso aos PTA no cenário brasileiro, a partir de uma perspectiva regulatória. As particularidades tecnológicas e clínicas destes produtos vêm impondo demandas específicas aos países, processo que fez com o que o Brasil avançasse em seu sistema de regulação. Esta observação é corroborada pelo predomínio de aspectos positivos quando da avaliação dos diferentes eixos avaliados no presente trabalho. O estudo também contribui ao trazer o contexto de um país de renda média, com sistema de saúde universal e com mais de 200 milhões de habitantes. Essas características geram constantes dilemas sobre o acesso às novas tecnologias e a sustentabilidade do sistema de saúde.

Evidências prévias coletadas demonstram que atender as especificidades regulatórias é o principal desafio para a tradução clínica e a comercialização(12). São produtos de manufatura complexa, que exigem equipamentos, processos e habilidades de fabricação altamente

especializados(185), disponibilidade limitada de dados clínicos de eficácia e segurança(186), logística e necessidade de organização da infraestrutura de atenção à saúde(185). Desta forma, os sistemas regulatórios tradicionais de avaliação de ensaios clínicos, ética, sanitária, de precificação, de incorporação nos sistemas de saúde precisaram, e ainda necessitam, se adaptar a essa nova realidade.

A última década foi crucial para o avanço na regulamentação dos PTA nos países desenvolvidos. No Brasil, as discussões sobre a necessidade de aprimoramento da regulamentação das terapias, no âmbito da Anvisa, se intensificaram a partir de 2005 com a publicação da Lei Nº 11.105, que estabeleceu normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam OGM (124). Mas foi somente em 2018, após a contestação legal da possibilidade de registro sanitário de PTA ter sido superada (187), que foi publicado o enquadramento legal das Boas Práticas em células humanas para uso terapêutico(188) e das regras para a realização de ensaios clínicos com PTA investigacional (125).

O incentivo do Estado brasileiro, a partir de 2004, ao desenvolvimento da pesquisa básica e clínica com células-tronco fez com que o país se destacasse na América Latina (50,173,189). Esse fomento foi crucial para o avanço do arcabouço regulatório nacional, já que promoveu a qualificação de grupos de pesquisa que contribuíram para construção das normativas atuais. A exemplo do *European Medicines Agency (EMA)*, a Anvisa criou, em 2016, o Comitê de Assessoramento Técnico (CAT) de Terapias Avançadas. O CAT é formado por um grupo de especialistas, de renomada experiência científica no tema, que colabora em decisões estratégicas e estruturantes referentes ao modelo regulatório de PTA no Brasil.

No Brasil, a Anvisa oferece aos patrocinadores de PTA a possibilidade de receber pareceres científicos antes da submissão do dossiê(2). Neste sentido, destaca-se a interação da Agência com o setor regulado, tanto no momento da avaliação de ensaios clínicos quanto no processo de registro, demonstrando a intenção em promover um ambiente institucional favorável ao acesso seguro e eficaz. Autoridades de diversos países vêm facilitando o envolvimento precoce antes da avaliação do desenho do ensaio clínico e/ou pedido de autorização de comercialização para obter concordância sobre o que

é esperado em termos regulatórios, considerando se tratar de terapias inovadoras que ainda requerem maior compreensão sobre a natureza e os riscos de produtos (82,190).

O Brasil conta com um reconhecido sistema de avaliação ética de pesquisas envolvendo seres humanos(191), e convergente com o sistema de avaliação ética de outros países. Entretanto, historicamente o prazo de análise pelo Sistema CEP/CONEP é considerado como crítico ao pleno desenvolvimento da pesquisa clínica no país, evidenciado no diagnóstico situacional realizado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2018, por meio da escuta dos diferentes setores envolvidos com pesquisa clínica em todos os campos. Os pontos relacionados à regulação ética foram aqueles apontados como mais preocupantes por todos os atores consultados, especialmente pela morosidade na análise ética dos protocolos de pesquisa pelo Sistema CEP/CONEP. À época, a avaliação situacional culminou com a elaboração do Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil (192), que previu aperfeiçoar o sistema de análise ética em pesquisas envolvendo seres humanos no país. Considerando que a maioria dos desenvolvedores consideraram o prazo regular, infere-se que com as ações de aprimoramento realizadas ao longo do período, e com o advento da pandemia, a Comissão tenha avançado quanto ao tempo de análise ética dos protocolos de pesquisa clínica, embora ainda tenha espaço para aperfeiçoar este processo.

Na União Europeia, alguns atores vêm questionando os prazos de avaliação de OGM pela autoridade nacional competente do Estados-Membros. As associações apelam à *European Commission* para isentar os PTA da legislação sobre OGM. De acordo com estas entidades, para além da complexidade em cumprir os requisitos dos OGM, existe uma discrepância na avaliação pelos Estados-Membros da UE que ocasionam atrasos nos ensaios clínicos com PTA, especialmente naqueles multicêntricos. Para eles, uma isenção dos requisitos relativos aos OGM tornará a UE uma região mais atrativa para o desenvolvimento clínico de terapias gênicas e poderá acelerar o acesso dos pacientes europeus a estes medicamentos(193). No Brasil, também é necessária a avaliação de risco em biossegurança para terapias gênicas *ex vivo* e *in vivo* pela CTNBio, embora não existam regras específicas(2). A Comissão, criada há 27 anos, vem sendo bem avaliada pelos usuários do sistema e pelos

participantes desta pesquisa. A CTNBio foi e vem aperfeiçoando sua capacidade regulatória, especialmente pela ampla experiência do país no campo da biotecnologia agrícola. Os EUA e o Brasil lideram o *ranking* de produção de OGM na agricultura mundial.

Atualmente, o Brasil possui 29 ensaios clínicos com PTA autorizados, incluindo desenvolvedores estrangeiros e nacionais(131). Há uma avaliação positiva das indústrias quanto a qualificação dos pesquisadores, a qualidade da infraestrutura e da execução dos estudos no país. É fato que, a partir de 2004, o Brasil apostou em políticas públicas no campo da terapia celular e células-tronco, visando induzir a geração de novos conhecimentos e o desenvolvimento de produtos e processos biotecnológicos com potencial de aplicação na área da saúde humana(189). O financiamento à pesquisa, a estruturação de Centros de Tecnologia Celular, a capacitação de pesquisadores, a articulação para trabalho em rede e o estímulo à colaboração internacional foram definidores para estabelecer um cenário razoavelmente atrativo no país. Um *survey* realizado em 2019 pela Alliance for *Regenerative Medicine* demonstrou que os critérios mais importantes para selecionar um local de ensaio clínico e um país é a experiência e as competências dos centros clínicos e dos profissionais de saúde, seguidos pela velocidade de aprovação e pela qualidade da revisão ou experiência das autoridades regulatórias (194).

A academia e outras organizações não comerciais lideram as atividades iniciais de P&D, enquanto a indústria farmacêutica assume as responsabilidades na fase relativamente tardia do desenvolvimento clínico e da comercialização(195). O desenvolvimento destas terapias é complexo e requer competências e conhecimentos iniciais que são típicos do ambiente acadêmico (196,197), cabendo a indústria a produção industrial e o desenvolvimento do processo de comercialização. A maioria dos desenvolvedores afirmou possuir interesse em prospectar parcerias ou em já colaborar com pesquisadores brasileiros da área de PTA. É evidente que se refere à condução de protocolos clínicos por pesquisadores brasileiros com terapias desenvolvidas no exterior, considerando que o país não possui grande tradição no co-desenvolvimento tecnológico entre instituições públicas e privadas. Globalmente, as universidades estão na vanguarda da pesquisa básica, pré-clínica e clínica para o desenvolvimento de PTA para muitos dos medicamentos comercializados

atualmente(197). Portanto, é indispensável a continuidade de financiamento público e estímulo no país às pesquisas dentro de padrões regulatórios, de definições de propriedade intelectual, e da indução e articulação coordenada do Estado que possui o poder de compra de um sistema público e universal. Adicionalmente, é necessário estabelecer parcerias público-privadas que apoiem a translação do conhecimento científico para a prática clínica (198).

Como consequência de normas sanitárias robustas e em constante aprimoramento, o Brasil foi o primeiro país a registrar uma terapia gênica na América Latina e possui o regulatório de PTA mais avançado na região, um sistema de autorização de registro centralizado e unificado. Este cenário favorável tem promovido o interesse das principais farmacêuticas globais da área a comercializarem PTA no país, que possui cinco PTA autorizados para comercialização (registrados pela Anvisa e precificados pela CMED).

Nossa pesquisa demonstrou que os desenvolvedores consideram que Anvisa está harmonizada com outras agências regulatórias internacionais. Parte desse reconhecimento deve-se ao esforço da Anvisa, em 2021, em atualizar seu regulamento técnico com base nas normas estabelecidas pelo FDA e pela EMA (150,187). Promover a convergência de requisitos regulatórios entre países é essencial para a superação dos desafios do desenvolvimento e do acesso, especialmente em programas de desenvolvimento global (82,198). Instituições ao redor do mundo vêm discutindo propostas para apoiar a harmonização e a convergência de esforços regulatórios nacionais por meio da publicação de documentos de orientação técnica, acreditação internacionalmente reconhecida, programas de treinamento para aprovação pelas autoridades reguladoras, entre outros(199). Nos últimos anos, a Sociedade Internacional para Terapia Celular e Gênica, que conta com brasileiros em seu comitê executivo regional, liderou esforços para aumentar o diálogo entre as principais partes interessadas sobre a evolução do *framework* regulatório na área e os avanços necessários para promover o desenvolvimento contínuo(200). A experiência das agências regulatórias pioneiras na regulação de PTA contribuiu para a elaboração do marco regulatório brasileiro, que também possui normas específicas para estas terapias(2,187). Recentemente, pesquisadores da Anvisa compararam os modelos regulatórios adotados pelo Brasil, EUA, Japão e União Europeia, quanto à autorização de introdução no

mercado de PTA(1). O trabalho corrobora com os resultados de Pimenta (2021) (2), onde foi encontrado que as diretrizes regulatórias adotadas pelas agências reguladoras apresentam semelhanças e diferenças, entretanto avaliam que 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(1). Em 2021, o regulamento técnico foi harmonizado com as normas do FDA e do EMA(150,187).

A exemplo de outros países, o Brasil regula o preço de medicamentos para o mercado nacional. Um dos pontos mais críticos ratificado pela presente pesquisa é a forma como os PTA vem sendo precificadas no país e, portanto, a CMED anunciou recentemente que está revisando a normativa para estabelecer critérios que atendam as especificidades destes produtos. Os participantes da pesquisa consideram que as atuais regras de precificação ainda não estabeleceram critérios específicos para a análise destas novas tecnologias, necessitando de atualização das normativas vigentes estabelecidas desde 2004. Os PTA estão sendo classificados como casos omissos por não se enquadrarem nas categorias previstas na legislação e, portanto, o Comitê Técnico-Executivo da CMED discute cada caso específico. De acordo com a Anvisa, as dificuldades estão em se obter evidências de ganhos terapêuticos em comparação com medicamentos já existentes, uso de desfechos substitutivos, generalização de dados de estudo clínico a partir de amostra populacional reduzida, incertezas sobre a durabilidade dos efeitos do tratamento, uso de atributos do valor que podem não ser capturados adequadamente por parâmetros como QALY, vieses de comparação com coorte histórica e metodologia estatística utilizada, incerteza sobre os custos de saúde, entre outros(201). Portanto, atualmente, os preços dos PTA no Brasil são considerados provisórios, e registrados mediante um termo de compromisso que exige coleta de dados adicionais de segurança e eficácia.

As dificuldades iniciais ao se analisar uma terapia inovadora ocasionaram atraso no tempo de análise e insegurança jurídica. Neste sentido, as primeiras terapias avançadas precificadas no país foram fruto de enormes críticas por parte da indústria(202). Em que pesem as críticas, é fato que todos os PTA registrados pela Anvisa (duas terapias gênicas e três terapias de CAR-T) já

receberam autorização de preço pela CMED. Chama atenção que os preços autorizados para as terapias de CAR-T são similares ao preço de tabela (*full list price*) internacional, que ficam entre S\$ 330.000 e US\$ 475.000 por infusão(203–208). Adicionalmente existem os custos associados ao tratamento, como por exemplo as terapias com células CAR-T que podem variar no mundo real, dependendo de vários fatores, incluindo a ocorrência e a gravidade dos eventos adversos(207,209). Diferentemente de outros países, não há no Brasil, até o momento, acordos de confidencialidade de preços com as empresas, tornando transparente todo o processo de precificação. A lista de preços máximos permitidos para a venda de medicamentos é disponibilizada publicamente pela CMED(210).

As empresas inovaram na justificativa de definição de preços. Antes baseados na defesa dos altos investimentos em P&D e, hoje, justificados pela entrega de valor em saúde para os pacientes, incluindo o valor de poder trabalhar e a redução das necessidades de cuidados, além das melhorias na qualidade de vida(211). Como consequência, a indústria defende metodologias de precificação baseadas em valor(212). Autores vem contrapondo essa narrativa com base nos estudos da economia política da inovação, argumentando que o valor na saúde deve ser considerado em termos da criação de valor como um processo coletivo entre atores públicos e privados, como da extração de valor que ocorre devido à financeirização(213,214).

Nos EUA, um estudo demonstrou que, sob suposições conservadoras, 1,09 milhão de pacientes serão tratados com terapias gênicas de janeiro de 2020 a dezembro de 2034. O pico anual esperado de gastos com essas terapias é de US\$ 25,3 bilhões, e o gasto total esperado a partir de janeiro 2020 a dezembro de 2034 é de US\$ 306 bilhões(97). Embora no Brasil não haja estudos demonstrando o possível impacto dessas terapias, é provável que ocorra um colapso financeiro do sistema de saúde, especialmente para o SUS, um sistema universal, equânime e integral e, historicamente, subfinanciado. Adicionalmente, as recentes decisões da agência reguladora do Reino Unido e do FDA em aprovar a primeira terapia que utiliza a ferramenta de edição genética CRISPR como tratamento, marca outro ponto alto de expectativa e de preocupação(215). O foco do acesso recai sobre os procedimentos de ATS adotados pelos governos nacionais, no sentido de acomodar as especificidades

dessas terapias, como preços extremamente elevados e a incerteza sobre o seu efeito clínico a longo prazo(87,216). Em relação ao reembolso, têm emergido os acordos de compartilhamento de risco entre os sistemas de saúde e os fabricantes dos PTA, mas no Brasil essa prática ainda ocorre de forma tímida(100,102). No Brasil, a primeira terapia gênica incorporada ao SUS para Atrofia Muscular Espinhal (AME) atrelou o pagamento pela performance clínica do tratamento, o que exigirá coleta de dados adicional pelo fabricante (105,217). Além disso, a Anvisa publicou em 2023 um guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real para apoiar a geração de evidências adicionais (218). A padronização para coleta desses dados aumenta a confiabilidade dos resultados obtidos em mundo real e poderá contribuir para uma melhor mensuração da efetividade dessas terapias.

Para os PTA, ser aprovado para utilização no sistema de saúde não é suficiente para prover o acesso. As terapias com células CAR-T, por exemplo, dependem de requisitos altamente complexos em termos de infraestrutura clínica e habilidade da equipe clínica(219). O *National Health Service* (NHS) reconhece que há um número limitado de centros no Reino Unido equipado para administrar PTA, bem como dificuldade em cumprir padrões rigorosos. Essas exigências incluem treinamento da equipe, interações com outras especialidades, coleta e armazenamento de células, e capacidade de terapia intensiva e seguimento dos pacientes(33). Países como a Bulgária, a Romênia e a Polônia enfrentam problemas organizacionais e técnicos relacionados com o estabelecimento de centros de excelência adequados, responsáveis pelo armazenamento e aplicação destas terapias, bem como a falta de registros digitais sistematizados e funcionais para acompanhamento e coleta de resultados a longo prazo (216). No Brasil, embora exista um número relevante de centros qualificados para administração dos PTA, será necessário expandi-los para apoiar o aumento da demanda no processo de aférese, considerando uma expectativa de aumento de PTA comercializados. Adicionalmente, um desafio significativo para o SUS é a coleta de evidências de mundo real, que exige adequados sistemas de tecnologia da informação e ferramentas de suporte para uso clínico da informação.

Os resultados deste estudo devem ser considerados dentro do contexto de suas limitações. Primeiro, foi incluído um pequeno número de participantes,

devido aos critérios de inclusão mencionados anteriormente. Apesar dessa limitação, o estudo obteve uma alta adesão dos representantes das indústrias estrangeiras elegíveis, superior a 70%. Além disso, as perguntas da pesquisa estavam relacionadas à experiência do setor no cenário brasileiro. Portanto, como a autorização de introdução no mercado no Brasil é recente, ainda há um número limitado de PTA disponíveis ou em processo de autorização de introdução no mercado. Isto é intensificado na dimensão relativa ao Acesso. Em segundo lugar, a pesquisa translacional (da bancada ao leito) envolve múltiplos atores. O estudo do trabalho envolveu exclusivamente a perspectiva da indústria. Trabalhos complementares incluindo a visão do governo, associações de pacientes, desenvolvedores não comerciais, serviços de saúde que implementarão os PTA na prática clínica, entre outros, devem ser considerados para obter uma visão ainda mais abrangente dos desafios e oportunidades em PTA no Brasil. Por fim, o *survey* foi desenhado majoritariamente em formato de questões objetivas, no intuito de obter maior adesão dos respondentes. No entanto, essa opção metodológica pode ter limitado uma compreensão mais abrangente do projeto sob investigação. Em contrapartida, essa limitação foi minorada com a inclusão de três ou mais níveis de percepção dos respondentes ao item regulatório sob análise (por exemplo, excelente, bom, regular, ruim, péssimo), bem como espaço para incluir comentários.

7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O presente trabalho demonstrou as tendências do financiamento à CT&I e à infraestrutura de pesquisa de PTA liderado pelo MS. Adicionalmente, este é o primeiro trabalho que coleta sistematicamente os principais aspectos do contexto brasileiro para desenvolvimento, comercialização (registro sanitário e de precificação) e acesso da população aos PTA, por meio do SUS, a partir da experiência da indústria que comercializa estes produtos.

Este estudo pretende alertar os gestores SUS sobre a imprescindibilidade de um financiamento sólido voltado para a P&D em áreas de alta complexidade tecnológica. Sem esse suporte financeiro adequado, os princípios da universalidade e integralidade no contexto do SUS tornam-se inacessíveis.

Com orçamento limitado para P&D, é imprescindível garantir adequada alocação de recursos públicos, seja pela definição de prioridades, pelo alinhamento de esforços e pelo aumento da colaboração entre pesquisadores, evitando a duplicação de financiamentos na pesquisa em saúde. O Brasil precisará continuar aperfeiçoando sua infraestrutura e a capacidade científica na área de maneira consistente, tanto para minimizar a dependência tecnológica, como atender as demandas de pós-incorporação dos PTA no SUS, que exigem monitoramento de efetividade e segurança a longo prazo.

Apesar da necessidade de implementação de melhorias na política de investimento de P&D de PTA no Brasil, o país fez importantes progressos, destacando-se como um dos principais países do mundo na geração de conhecimento neste segmento. Assim, as experiências exitosas implementadas pelo Estado brasileiro para o desenvolvimento do setor de PTA pode servir como um *benchmark* para outros países com similaridades socioeconômicas. Entre as principais lições que o Brasil pode trazer para outros países em desenvolvimento para o setor de PTA estão:

- i. Priorização de pesquisas: estabelecer, com a participação de pesquisadores e gestores da saúde e da CT&I, prioridades de temáticas de pesquisa científica, tecnológica e inovadoras para PTA alinhadas as necessidades de saúde da população. Neste sentido, este documento pode

atuar como um instrumento balizador e direcionador dos investimentos públicos para o desenvolvimento do setor;

ii. Articulação de co-financiamento intersetorial: os investimentos para P&D na área de PTA no Brasil envolveu a articulação de diversas instituições públicas, federais e estaduais, e de diversos setores (saúde, CT&I, economia e educação), sendo estas iniciativas coordenadas pelo MS, responsável pela Política Nacional de Saúde, adensando, assim, um esforço a nível nacional para o desenvolvimento deste setor no país; e

iii. Formulação e implementação de política setorial: o Brasil, ao compreender a P&D de PTA como vetor de desenvolvimento social e econômico, estabeleceu uma política pública específica (Programa Genomas Brasil), com vistas a realizar investimentos substanciais para dar o próximo passo em direção ao desenvolvimento do setor.

Apesar dos desafios relacionados a um sistema jovem de regulação de PTA (há três anos a Anvisa vêm autorizando o registro desses produtos), esta pesquisa demonstrou que o Brasil possui um sistema regulatório bem estabelecido, especialmente no processo de registro sanitário. Destacam-se aspectos relacionados à interação da agência com o setor regulado, a harmonização dos sistemas de avaliação sanitário e ético com outros países, e o tempo de análise na avaliação de biossegurança de OGM. Adicionalmente, revela-se uma adequada avaliação quanto a qualificação dos pesquisadores brasileiros, a qualidade da infraestrutura e da execução dos estudos no país. Por outro lado, há o desafio de aprimoramento do sistema de precificação destes produtos, considerando que as normativas brasileiras não estabelecem critérios específicos para os PTA. Assim como em outros países, não surpreende o fato de o maior desafio estar relacionado ao acesso, pela dificuldade do sistema de saúde em reembolsar essas terapias de altíssimo custo, principalmente pelos métodos clássicos de ATS.

É premente a necessidade de prover o acesso da população aos PTA, de maneira universal, equitativa e sustentável ao SUS. Considerando o número crescente de aprovações de terapias gênicas e celulares pela Anvisa nos próximos anos é recomendado que se estime o impacto financeiro dos PTA para o planejamento de políticas públicas específicas. Recomenda-se um estreito diálogo entre a indústria e o setor público para avançar no aprimoramento

regulatório (precificação e ATS), bem como na construção de políticas para fomento ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde nacional, e estímulo a modelos inovadores de financiamento. É dever do Estado e de toda sociedade coordenar a inovação orientada para a missão que considera como principal pilar o valor para a saúde pública(213,220). Neste sentido, a priorização explícita, especialmente pelo método de Análise de Decisão Multicritérios (MCDA)(221), deve ser fortemente considerado como uma ferramenta de apoio à ATS, de forma a promover uma decisão transparente e racional de alocação de recursos, especialmente para as doenças raras e necessidades médicas não atendidas(222).

Ademais, em um cenário de orçamento público limitado e historicamente subfinanciado como o SUS, mecanismos de cofinanciamento poderiam utilizar fontes públicas ou filantrópicas como vetor para o investimento do setor privado(223). A futura crise financeira do SUS ocasionada, entre outras, pelo impacto orçamentário dos PTA, pode encontrar na abordagem do *Blended Finance* uma estratégia para mobilizar financiamento adicional por meio do envolvimento de diferentes combinações de partes interessadas, tais como participação público-pública e/ou público-privada(224). Sobretudo compartilhar riscos pode produzir investimentos sustentáveis em todo o processo, de forma a enfrentar os desafios sociais.

Por fim, não há dúvidas que as ações de Estado serão o grande vetor para prover ou barrar o acesso, entretanto é mais do que necessário que a indústria requalifique seus preços para permitir que, de fato, o acesso seja universal e sustentável. É mais do que justo considerar a inovação e, conseqüentemente a geração de novos produtos, como resultado de interações dinâmicas entre atores públicos e privados num processo cumulativo, coletivo e incerto (214).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese foi concebida a partir de reflexões sobre a nova era da medicina de precisão, especialmente focada na abordagem inovadora de tratar as doenças, e, se como país, estamos preparados para enfrentar os desafios para prover esses tratamentos de forma segura à população e sustentável ao sistema de saúde. Os PTA, sobretudo as terapias celulares e gênicas, estão em ritmo acelerado de aprovações e demandam um robusto ecossistema de saúde, de ciência e tecnologia, econômico e regulatório para assegurar a assistência terapêutica integral, universal e equânime assegurada pelo SUS.

O presente trabalho não se propôs a exaurir as demandas do ecossistema brasileiro relacionada a promoção dos PTA, mas compreender parte significativa desse contexto. Uma das facetas abordadas consiste na análise da base científica instalada no país na área de PTA, reconhecendo que a autonomia tecnológica e o acesso sustentável dependem crucialmente dessa estrutura. O outro refere-se aos desafios e oportunidades do desenvolvimento clínico, da autorização de comercialização e do acesso ao mercado público de PTA, fundamentado na expertise da indústria que tem registrado esses produtos.

Foram elaborados dois artigos, delineados com base nos objetivos e metodologias específicas propostas. O primeiro artigo concentrou-se na ausência de dados consolidados acerca dos investimentos P&D em PTA no Brasil, visando identificar e analisar o investimento realizado pelo Ministério da Saúde, cuja atuação prioriza a integração das agendas de pesquisa e de política pública de saúde. Apesar da necessidade de fortalecimento na política de financiamento de PTA no Brasil, o país alcançou avanços significativos, emergindo como um protagonista regional na produção de conhecimento, notadamente no campo da terapia celular. Destaca-se que o progresso alcançado pode ser atribuído a articulação do cofinanciamento intersetorial e a definição de prioridades de pesquisas coordenado pelo setor saúde. Esse fomento foi fundamental para a construção do arcabouço regulatório nacional, pois propiciou a capacitação de grupos de pesquisa que desempenharam um papel substancial na elaboração das normas de registro vigentes.

O segundo artigo considerou o cenário emergente dos PTA, principalmente na perspectiva dos países com sistema de saúde de acesso universal, ressaltando a urgência de assegurar, em âmbito local, a disponibilidade de produtos seguros, eficazes e de qualidade, além de garantir o acesso sustentável a essas terapias. Evidenciou-se que apesar dos desafios inerentes a um sistema jovem de regulação dos PTA, o Brasil possui um sistema regulatório robusto, especialmente no que tange ao processo de registro sanitário. Esse sistema assegura a disponibilidade e o monitoramento de produtos de alta qualidade, segurança e eficácia ao longo prazo.

Entretanto, persiste o desafio de aprimorar o sistema de precificação e avaliação de custo-efetividade dos PTA. Isso se deve à falta de critérios específicos nas normativas brasileiras que considerem as características únicas destes produtos. Assim como em outros países, o principal obstáculo consiste no acesso, já que o sistema de saúde enfrenta dificuldades em viabilizar o reembolso para essas terapias de preços exorbitantes. Assim, torna-se imprescindível que a indústria reconheça o contexto nacional caracterizado pelas desigualdades sociais e pelas iniquidades em saúde, onde permanecem as doenças infecciosas ao mesmo tempo que possui uma alta carga de doenças não transmissíveis, pressionando cada vez mais o sistema de saúde. Em um processo de diálogo contínuo com o governo, é fundamental que sejam propostas soluções sustentáveis para a viabilização dessas terapias, considerando também os limites orçamentários existentes.

A promoção dos PTA exigirá a implementação de práticas disruptivas no ecossistema nacional de apoio ao desenvolvimento clínico e ao acesso, assim como foi a iniciativa inovadora da Anvisa em construir um regulatório específico e robusto, que consegue garantir terapias de qualidade à população. Deve existir uma combinação de ações e atores para promover os PTA, incluindo desde o financiamento contínuo à P&D até o acesso.

Neste sentido, este trabalho propôs uma construção sustentável baseada na formação de parcerias para enfrentar os inúmeros desafios. É crucial adensar esforços intersetoriais para financiamento contínuo e robusto da P&D e para construção de políticas para fomento ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde nacional. Isso inclui a priorização de pesquisas a serem financiadas e das tecnologias a serem fornecidas no âmbito do SUS, de forma a promover

uma decisão transparente e racional de alocação de recursos. Adicionalmente, será crucial mobilizar recursos financeiros suplementares para o reembolso dessas terapias, por meio da colaboração de distintas combinações de partes interessadas, incluindo possíveis parcerias público-públicas e/ou público-privadas.

A pandemia da Covid-19 evidenciou as fragilidades no acesso aos serviços e produtos de saúde, ao mesmo tempo em que promoveu uma disseminação generalizada do conhecimento sobre as inovações tecnológicas disponíveis. Isso inclui a compreensão das condições em que a segurança e a eficácia dessas inovações são garantidas, assim como a expectativa em relação à sua disponibilidade para tratamento. No contexto dos PTA essa dinâmica não será exceção, principalmente pela grande expectativa de cura e de melhora clínica. Adiciona-se que, recentemente, pela primeira vez na história, foi concedida a aprovação para uma terapia que emprega a tecnologia de edição genética CRISPR como forma de tratamento. Neste sentido, a demanda por acesso estará diretamente relacionada à introdução dessas inovações, exigindo que o país coordene essas iniciativas para efetivamente impactar a saúde coletiva brasileira.

9 REFERÊNCIAS

1. Gomes KLG, da Silva RE, Silva Junior JB da, 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. *Cytotherapy*. 2022;24(5):557–66.
2. Pimenta C, Bettiol V, Alencar-Silva T, Franco OL, Pogue R, Carvalho JL, et al. Advanced Therapies and Regulatory Framework in Different Areas of the Globe: Past, Present, and Future. *Clin Ther*. 2021;43(5):e103–38.
3. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*. 2012;3(253):1–10.
4. Alhakamy NA, Curiel DT, Berkland CJ. The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application. *Drug Discov Today*. 2021;26(7):1602–19.
5. Bersenev A, Gustafson MP, Hanley PJ. ISCT survey on hospital practices to support externally manufactured investigational cell-gene therapy products. *Cytotherapy*. 2022;24(1):27–31.
6. Goula A, Gkioka V, Michalopoulos E, Katsimpoulas M, Noutsias M, Sarri EF, et al. Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. *J Clin Med Res*. 2020;12(12):780–6.
7. Belardelli F, Rizza P, Moretti F, Carella C, Galli MC, Migliaccio G. Translational research on advanced therapies. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47(1):72–8.
8. Adair JE, Androski L, Bayigga L, Bazira D, Brandon E, Dee L, Deeks S, Draz M, Dubé K, Dybul M, Gurkan U, Harlow E, Kityo C, Louella M, Malik P, Mathews V, McKemey A, Mugerwa H, Muyanja D, Olayiwola O, Orentas RJ, Popovski A, Sheehy J, Ssali F, Nsubuga MS, Tisdale JF, Verhoeyen E, Dropulić B. Towards access for all: 1st Working Group Report for the Global Gene Therapy Initiative (GGTI). *Gene Ther*. 2023 Apr;30(3-4):216-221. Epub 2021 Sep 8. Erratum in: *Gene Ther*. 2021 Sep 29.

9. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*. 2021; 23:606–18.
10. Sethe S, Batkai C, Dickinson A, Hildebrand M. Manufacture of advanced therapies: Academia meets industry. *Regulatory Rapporteur*. 2011;8(7/8):9–10.
11. de Wilde S, Veltrop-Duits L, Hoozemans-Strik M, Ras T, Blom-Veenman J, Guchelaar HJ, et al. Hurdles in clinical implementation of academic advanced therapy medicinal products: A national evaluation. *Cytotherapy*. 2016;18(6):797–805.
12. ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;11:121–30.
13. Champion AR, Lewis S, Davies S, Hughes DA. Managing access to advanced therapy medicinal products: Challenges for NHS Wales. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:2444–9.
14. Magrelli FM, Merra A, Pellegrini G, Martin I. Surgery Versus ATMPs : An Example From Ophthalmology. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:1–10.
15. Priesner C, Hildebrandt M. Advanced Therapy Medicinal Products and the Changing Role of Academia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2022;49:158–62.
16. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:1–20.
17. Mohyuddin GR, Rooney A, Balmaceda N, Aziz M, Sborov DW, McClune B, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of 950 patients. *Blood Adv*. 2021;5(4):1097–101.
18. Yu WL, Hua ZC. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) therapy for hematologic and solid malignancies: Efficacy and safety-A systematic review with meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(47):1–27.

19. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J.* 2021;11(84):1–18.
20. Sue Pearson, Hepeng Jia, Keiko Kandachi. China approves first gene therapy. *Nat Biotechnol.* 2004;22.
21. EMA. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends first gene therapy for approval [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 20]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-first-gene-therapy-approval>
22. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA approval brings first gene therapy to the United States. 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
23. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 338, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>. 2020.
24. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-luxturna.pdf>.
25. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta de aprovação de produto de terapia avançada - Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Apr 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>
26. de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, Meij P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;3(16073):1–7.

27. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4(1).
28. Wilde SP de, Guchelaar HJ (Hendrik J, Meij P, Schimmel KJM. Translatin of academic medicinal products towards clinical practice. [Netherlands]: Leiden University Medical Center; 2018.
29. Salmikangas P, Menezes-Ferreira M, Reischl I, Tsiftoglou A, Kyselovic J, Borg JJ, et al. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: Challenging paradigms toward commercial use. *Regenerative Med*. 2015;10(1):65–78.
30. Schneider CK, Celis P, Salmikangas P, Figuerola-Santos MA, D'Apote L, Oliver-Diaz O, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2010;9:195–201.
31. Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Regulatory and Scientific Advancements in Gene Therapy: State-of-the-Art of Clinical Applications and of the Supporting european Regulatory Framework. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(182).
32. 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).
33. Advanced Therapy Treatment Centres. National Cell and Gene Therapy Vision for the UK. A recommended overview of the content of a national vision document. 2022.
34. Brennan TA, Wilson JM. The special case of gene therapy pricing. *Nat Biotechnol*. 2014;32(9):874–6.
35. Dowdalls J. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nat Biotechnol*. 2015;33.
36. Newham M, Vokinger KN. Adverse effects of acquisitions in the pharmaceutical industry. *Nat Med*. 2022;28:1336–47.
37. WHO. World Health Organization Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for

collaboration and research [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.euro.who.int/pubrequest>

38. Hu L, Zhao B, Wang S. Stem Cell Therapy Advances in China. *Hum Gene Ther.* 2018;29(2).
39. Wang Y, Qiu T, Liang S, Toumi M. An Overview of Cell and Gene Therapy Development in China. *Hum Gene Ther.* 2022;33(1–2):14–24.
40. Cell and Gene Therapy Catapult. Disponível em: <https://ct.catapult.org.uk/>
41. Molloy C. Drug discovery tomorrow: how to Catapult ourselves into the future. *Drug Discov Today.* 2018;23(1):1–3.
42. Gardner J, Webster A. Accelerating Innovation in the Creation of Biovalue: The Cell and Gene Therapy Catapult. *Sci Technol Human Values.* 2017;42(5):925–46.
43. Phacilitate and Biotech and Money. Advanced Therapies Investment Report 2017 [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Disponível em: [http://ccrm.ca/sites/default/files/pdfs/Investment for Advanced Therapies Report.pdf](http://ccrm.ca/sites/default/files/pdfs/Investment%20for%20Advanced%20Therapies%20Report.pdf)
44. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy.* 2014;16:289–97.
45. Sethe S, Batkai C, Dickinson A, Hildebrand M. Manufacture of advanced therapies: Academia meets industry. *Regulatory Rapporteur.* 2011;8(7/8):9–10.
46. Guimarães R, Noronha J, Elias FTS, Gadelha CAG, Carvalheiro J da R, Ribeiro A, et al. Policy for science, technology and innovation in health. *Cien Saude Colet.* 2019;24(3):881–6.
47. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *The Lancet.* 2019;394(10195):345–56.

48. Gadelha CAG, Temporão JG. Development, innovation and health: The theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1891–902.
49. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fomento às pesquisas em terapia celular e células-tronco no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2010;44(4):763–6.
50. Palma V, Pitossi FJ, Rehen SK, Touriño C, Velasco I. Stem cell research in Latin America: Update, challenges and opportunities in a priority research area. *Regenerative Med*. 2015;10(6):785–98.
51. Mendez-Otero R, Carvalho ACC de. Global update: Brazil. *Regenerative Med*. 2012;7(6 Suppl.):144–7.
52. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 1.949, de 4 de Agosto de 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.949-de-4-de-agosto-de-2020-270472865>. 2020.
53. The World Bank. Data for Brazil, Upper middle income [Internet]. 2022. Disponível em: <https://data.worldbank.org/?locations=BR-XT>
54. Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy (New York)*. 2018;122:217–29.
55. Dario P, Katrin B, Dominik B, Michael B. Towards novel reimbursement models for expensive advanced therapy medicinal products (ATMPs). *Swiss Med Wkly*. 2020;150(w20355).
56. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 505, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. 2021.
57. Alnasser SM. Review on mechanistic strategy of gene therapy in the treatment of disease. *Gene*. 2021;769:145246

58. Abou-El-Enein M, Grainger DW, Kili S. Registry Contributions to Strengthen Cell and Gene Therapeutic Evidence. *Molecular Therapy*. 2018;26(5):1172–6.
59. Naldini L. A comeback for gene therapy. *Science* (1979). 2009;326(5954):805–6.
60. Bulaklak K, Gersbach CA. The once and future gene therapy. *Nat Commun*. 2020;11(5820).
61. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(53).
62. Warneck-Silvestrin L. The Roller Coaster of Gene Therapy Manufacturing. 2020 May 13; Disponível em: <https://www.labiotech.eu/partner/viral-vector-gene-therapy-manufacturing/>
63. Lundstrom K. Viral vectors in gene therapy. *Diseases*. 2018;6(42).
64. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Molecular Therapy*. 2020;28(3):709–22.
65. Zhao Z, Anselmo AC, Mitragotri S. Viral vector-based gene therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med*. 2021;7(1):e10258
66. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(4):539–51.
67. Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J*. 2019;9(2):10
68. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(1):5–18.
69. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, Sen P, Ganguly P, Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep*. 2019;42(6):2183-2195
70.

70. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;3:16034
71. Gozzo L, Romano GL, Romano F, Brancati S, Longo L, Vitale DC, et al. Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison Among 3 European Countries. *Front Pharmacol.* 2021;12(755052).
72. Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy.* 2021;23(3):261–74.
73. Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnol Adv.* 2020;40(107502).
74. The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nature Reviews.* 2010;195–201.
75. Carvalho M, Martins AP, Sepodes B. Hurdles in gene therapy regulatory approval: a retrospective analysis of European Marketing Authorization Applications. *Drug Discov Today.* 2019;24(3):823–8.
76. Maclulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: Evidence that regulators must be proactive. *Molecular Therapy.* 2012;20(3):479–82.
77. Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Patient access to gene therapy medicinal products: A comprehensive review. *BMJ Innov.* 2020;0:1–12.
78. Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A, Abou-El-Enein M. Mitigating Deficiencies in Evidence during Regulatory Assessments of Advanced Therapies: A Comparative Study with Other Biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:269–79.
79. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8(1):1715536.

80. Whittal A, Idicula E, Hutchings A. Exploring the economics of gene therapy innovation and price. 2022.
81. Elsanhoury A, Sanzenbacher R, Reinke P, Abou-El-Enein M. Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2017;7:15–9.
82. Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, Elazaly H, Reinke P, Amini L. Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective. *Front Med (Lausanne).* 2022;9(757647):1–8.
83. Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C. Gene therapy: Evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res.* 2018;7(1):15–28.
84. Bolt MW, Brady JT, Whiteley LO, Nasir Khan K. Development challenges associated with rAAV-based gene therapies. *Journal of Toxicological Sciences.* 2021;46(2):57–68.
85. Capra E, Godfrey A, Loche A, Smith J. Gene-therapy innovation: Unlocking the promise of viral vectors. 2021.
86. Angelis A, Naci H, Hackshaw A. Recalibrating Health Technology Assessment Methods for Cell and Gene Therapies. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(12):1297–308.
87. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, Garrison L, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *European Journal of Health Economics.* 2020;21(9):1421–37.
88. Pochopień M, Paterak E, Clay E, Janik J, Aballea S, Biernikiewicz M, et al. An overview of health technology assessments of gene therapies with the focus on cost-effectiveness models. *J Mark Access Health Policy.* 2021;9(1).
89. Salzman R, Cook F, Hunt T, Malech HL, Reilly P, Foss-Campbell B, et al. Addressing the Value of Gene Therapy and Enhancing Patient Access to Transformative Treatments. *Molecular Therapy.* 2018;26(12):2717–26.

90. Garrison LP. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(7):793–9.
91. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, von der Schulenburg JMG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *European Journal of Health Economics*. 2019;20(3):427–38.
92. \$3.5-Million Hemophilia Gene Therapy Is World's Most Expensive Drug _ Scientific American. Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/3-5-million-hemophilia-gene-therapy-is-worlds-most-expensive-drug/?ref=upstract.com>
93. Pagliarulo N. Bluebird gene therapy approved by FDA for rare blood disease _ BioPharma Dive. *Biopharma Dive*. 2022 Aug 17 [cited 2022 Aug 17];1–7. Disponível em: <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-bio-fda-approval-beti-cel-beta-thalassemia-zynteglo/629914/>
94. Harris E. bluebird bio's 28 Million Zynteglo. *cell&gene*. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Disponível em: <https://www.cellandgene.com/doc/bluebird-bio-s-million-zynteglo-0001#:~:text=The%20Price%20Tag&text=Indeed%2C%20prior%20to%20approval%2C%20Novartis,expensive%20drug%20on%20the%20market.>
95. Patridge E v., Gareiss PC, Kinch MS, Hoyer DW. An analysis of original research contributions toward FDA-approved drugs. *Drug Discov Today*. 2015;20(10):1182–7.
96. Cleary EG, Beierlein JM, Khanuja NS, McNamee LM, Ledley FD. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(10):2329–34.
97. Chi US, Wong H, Li D, Wang N, Gruber J, Conti RM, et al. Estimating the Financial Impact of Gene Therapy in the US. National Bureau of Economic Research. 2021.
98. Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1355203.

99. Senior M. After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? *Nat Biotechnol.* 2017;35(6):491–2.
100. Zampirolli Dias C, Godman B, Gargano LP, Azevedo PS, Garcia MM, Souza Cazarim M, et al. Integrative Review of Managed Entry Agreements: Chances and Limitations. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(11):1165–85.
101. AMCP Partnership Forum: Designing Benefits and Payment Models for Innovative High-Investment Medications. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2).
102. Vianna D, Sachetti CG, Boaventura P. Risk Sharing Agreement: a pilot project in the Brazilian Unified Health System. *J Bras Econ Saúde.* 2022;14(Suppl.1):101–7.
103. Renata Curi Hauegen. Risk Sharing Agreements: Acordos de Partilha de Risco e o Sistema Público de Saúde no Brasil - Oportunidades e Desafios. 2014 [cited 2024 Jan 7]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/19732/Renata_Curi_Hauegen.pdf?sequence=2
104. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec. Acordos de Compartilhamento de Risco são possíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro? [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/marco/acordos-de-compartilhamento-de-risco-sao-possiveis-no-sistema-unico-de-saude->
105. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec. MS e Novartis firmam compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/ms-e-novartis-firmam-compromisso-para-elaboracao-do-acordo-de-compartilhamento-de-risco-para-ame>
106. Sutherland V, Buffo MJ, Whiteside TL. Impact of contracted manufacturing organization protocols on operations in an academically based Current Good Manufacturing Practice facility. *Cytotherapy.* 2022;24(1):32–6.

107. Salgado R, Moore H, Martens JWM, Lively T, Malik S, McDermott U, et al. Societal challenges of precision medicine: Bringing order to chaos. *Eur J Cancer*. 2017;84:325–34.
108. Jørgensen J, Kefalas P. The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. *Regenerative Med*. 2021;16(4):405–22.
109. Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol*. 2021;12(699466).
110. Kefalas P, Ali O, Jørgensen J, Merryfield N, Richardson T, Meads A, et al. Establishing the cost of implementing a performance-based, managed entry agreement for a hypothetical CAR T-cell therapy. *J Mark Access Health Policy*. 2018;6(1):1511679.
111. Goldman DP, Rose A, Ryan MS, Tysinger BC, Wei D, Humayun MS. The economic case for public investment in stem cell research. Schaeffer Center for Health Policy & Economics. 2020.
112. Gordon EM, Hall FL. The “timely” development of rexin-G: First targeted injectable gene vector (review). *Int J Oncol*. 2009;35(2):229-38.
113. Willyard C. Limb-saving medicines sought to prevent amputations. *Nat Med*. 2012;18(3):328.
114. Ylä-Herttua S. Endgame: Glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European union. *Molecular Therapy*. 2012;20(10):1831–2.
115. EMA. European Medicines Agency. New gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma. 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma>
116. PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of Approved Products. New Regenerative Medical Products. 2023 [cited 2022 Oct 30]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html>

117. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma. 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>
118. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approved Cellular and Gene Therapy Products. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
119. Alliance for Regenerative Medicine. 2023 Q1 Methodology Update. [cited 2023 Oct 28]. Disponível em: <https://alliancerm.org/data/>
120. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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. 2021.
121. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 508, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. 2021.
122. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 14 de março de 2011. Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências.
123. Zorzanelli RT, Speroni AV, Menezes RA, Leibing A. Stem cell research in Brazil: The production of a new field of science. *Historia, Ciências, Saúde - Manguinhos*. 2017;24(1):129–44.
124. Miranda RP, Takao MRM, Silva Junior JB da. Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil. *Visa em Debate*. 2018;6(1):15–22.
125. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 260, de 21 de dezembro de 2018. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. 2018.

126. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html.
127. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. 2005 [cited 2023 Oct 22]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm
128. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.742, de 6 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. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/L10.742.htm. 2003.
129. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 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. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm.
130. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm.
131. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ensaio Clínicos com PTA autorizados no Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-autorizados>
132. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil>.

133. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Deliberação acerca dos documentos informativos de preço dos medicamentos Luxturna e Zolgensma. Ata da 6ª Reunião Extraordinária do CTE/CMED. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Atada6ReunioExtraordinria.pdf>.
134. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Precificação dos medicamentos Luxturna e Zolgensma: entenda. Brasília; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/precificacao-dos-medicamentos-luxturna-e-zolgensma-entenda>
135. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(4):473–9.
136. Vargas M, Tomazelli I. Folha de São Paulo. 2002. Governo Bolsonaro autoriza compra de remédio mais caro do mundo por até R\$ 6,5 mi. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2022/02/governo-bolsonaro-autoriza-compra-de-remedio-mais-car-do-mundo-por-ate-r-65-mi.shtml>
137. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>.
138. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE Nº 3.507, de 24 de outubro de 2022. [cited 2022 Oct 24]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.507-de-24-de-outubro-de-2022-438619756>
139. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara Técnica de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
140. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Incorporação de medicamento para AME tipo I amplia tratamento de pacientes com a doença no SUS. [cited 2023 Oct 22]; Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/incorporacao->

[de-medicamento-para-ame-tipo-i-amplia-tratamento-de-pacientes-com-a-doenca-no-sus](#)

141. Justiça Federal do Rio Grande do Sul. JFRS garante tratamento por meio de terapia gênica para menina de Teutônia com AME. 2020 [cited 2022 Apr 14]. Disponível em: <https://www2.jfrs.jus.br/noticias/jfrs-garante-tratamento-por-meio-de-terapia-genica-para-menina-de-teutonia-com-ame/>
142. Câmara dos Deputados. Pacientes pedem que SUS forneça medicamento usado no tratamento da atrofia muscular. 2021 [cited 2022 Apr 14]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/799665-pacientes-pedem-que-sus-forneca-medicamento-usado-no-tratamento-da-atrofia-muscular/>
143. de Souza LEPF, Paim JS, Teixeira CF, Bahia L, Guimarães R, de Almeida-Filho N, et al. The current challenges of the fight for a universal right to health in Brazil. *Cien Saude Colet.* 2019;24(8):2783–92.
144. GDB 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2018;392(10149):760–75.
145. Schramm JM de A, Oliveira AF de, Leite I da C, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. Epidemiological transition and the study of burden of disease in Brazil. *Cien Saude Colet.* 2004;9(4):897–908.
146. Guimarães R. Health research in Brazil: context and challenges. *Rev Saude Publica.* 2006;40(N Esp):3–10.
147. Rosa MFF, Silva EN da, Pacheco C, Diógenes MVP, Millett C, Gadelha CAG, et al. Direct from the COVID - 19 crisis: research and innovation sparks in Brazil. *Health Res Policy Syst.* 2021;19(10):1–7.
148. Gastelurrutia P, Prat-vidal C, Vives J, Coll R, Bayes-Genis A, Gálvez-Montón C. Transitioning From Preclinical Evidence to Advanced Therapy Medicinal Product : A Spanish Experience. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:1–10.

149. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of Study in Medical Research. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(15):262–8.
150. Silva Junior JB, Rodrigues e Silva AA, Melo FCC, Kumoto MC, Parca RM. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special Article: Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:S68–77.
151. BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações. CTNBio. Resolução Normativa Nº 32, de 15 de Junho de 2021. Dispõe sobre as normas para liberação comercial e monitoramento de animais e vegetais Geneticamente Modificados - OGM e seus derivados de origem vegetal e animal. [cited 2023 Oct 22]. Disponível em: https://ctnbio.mctic.gov.br/resolucoes-normativas/-/asset_publisher/OqW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-n%C2%BA-32-de-15-de-junho-de-2021;jsessionId=010CD11CE2E2008F4F9E2C12B81B3294.columba
152. BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Conselho de Ministros. Resolução CMED Nº 2, de 5 de Março de 2004. [cited 2023 Oct 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/air/arquivos/5517json-file-1/view>
153. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011 [Internet]. Vol. 12, Disponível em: www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
154. Souza KA de O, Souza LEPF de. Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as racionalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. *Saúde em Debate.* 2018;42(spe2):48–60.
155. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022.
156. Interfarma. Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde. 2023.

157. Silva Junior AG, Alves MGM, Mascarenhas MTM, Silva VMN, Carvalho LC. Experiências de avaliação do setor suplementar de saúde: contribuições da integralidade. *Ciência e saúde coletiva*. 2008;13(5).
158. BRASIL.Senado. Publicada lei que derruba rol taxativo para cobertura de planos de saúde. 2022 [cited 2023 Apr 6]. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2022/09/22/publicada-lei-que-derruba-rol-taxativo-para-cobertura-de-planos-de-saude>
159. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Planos de assistência médica totalizam 48,7 milhões beneficiários [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 6]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/numeros-do-setor/novembro-planos-de-assistencia-medica-totalizam-48-7-milhoes-novos-beneficiarios>
160. Baird MF. From Sanitary Hegemony to Liberal Dominance: Investigating the Factors that Prevented a Liberal Inflection at the National Health Agency - ANS (2004-2014). *Dados rev. ciênc. Sociais*. 2019;62(4).
161. de Freitas BC, da Fonseca EP, Queluz D de P. Judicialization of health in the public and private health systems: A systematic review. *Interface: Communication, Health, Education*. 2020;24.
162. Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Pepe VLE, Naci H. Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. *BMJ Glob Health*. 2022;7(3):e008637.
163. Simoens S, Huys I. How much do the public sector and the private sector contribute to biopharmaceutical R&D? *Drug Discov Today*. 2022;27(4):939-945.
164. Phacilitate, Biotech & Money. Advanced Therapies Investment - Report 2017. The challenges and opportunities of the advanced therapy sector. 2017.
165. McMahon DS, Singer PA, Daar AS, Thorsteinsdttir H. Regenerative medicine in Brazil: Small but innovative. *Regenerative Med*. 2010;5(6):863–76.

166. McMahon D, Thorsteinsdóttir H. Pursuing endogenous high-tech innovation in developing countries : A look at regenerative medicine innovation in Brazil , China and India. *Res Policy*. 2013;42(4):965–74.
167. Negri F De, Koeller P. O declínio do investimento público em ciência e tecnologia: uma análise do orçamento do ministério da ciência, tecnologia, inovações e comunicações até o primeiro semestre de 2019. *Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura - Ipea*. 2019;48.
168. Santos IS, Vieira FS. The Right to healthcare and fiscal austerity : the Brazilian case from an international perspective. *Cien Saude Colet*. 2018;23(7):2303–14.
169. Cunha LL, Haddad LBDP, Riera R, Ward LS. Resilience and the struggle for medical research in Brazil. *BMJ Glob Health*. 2018;3:1–3.
170. Portal da Transparência. Controladoria-Geral da União. Disponível em: <https://www.portaltransparencia.gov.br/funcoes/10-saude?ano=2019>
171. Papadaki M. Adaptation through collaboration: Developing novel platforms to advance the delivery of advanced therapies to patients. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1–12.
172. Sánchez-Guijo F, Damián García-Olmo, Felipe Prósper, Salvador Martínez, Agustín Zapata, Francisco Fernández-Avilés, et al. Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research. *Cytotherapy*. 2020;22(1):1–5.
173. Machado R das N, Vargas-Quesada B, Leta J. Intellectual structure in stem cell research: exploring Brazilian scientific articles from 2001 to 2010. *Scientometrics*. 2016;106:525–537.
174. Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. *Nature Reviews*. 2000;1:1–9.
175. Ventura M, Simas L, Pepe VLE, Schramm FR. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. *Physis Revista de Saúde Coletiva*. 2010;20(1):77–100.

176. Freitas F De, Gomes C, Machado CD, Santos VC dos, Acurcio F de A, Andrade EIG. Access to medium and high-complexity procedures in the Brazilian Unified National Health System: a matter of judicialization. *Cad Saude Publica*. 2014;30(1):31–43.
177. O'sullivan GM, Velickovic ZM, Keir MW, Macpherson JL, Rasko JEJ. Cell and gene therapy manufacturing capabilities in Australia and New Zealand. *Cytotherapy*. 2019;21(12):1258–73.
178. Wan KK, Davis D, Lee TN, Ford-Scheimer SL, Andreu AL, Bietrix F, et al. A call to action for translational sciences in COVID-19 and future pandemics. Vol. 21, *Nature Reviews Drug Discovery*. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):165-166.
179. Iglesias-lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;23:606–18.
180. ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;11:121–30.
181. Guimarães R. Health research in Brazil: context and challenges. *Rev Saúde Pública*. 2006;40.
182. Levantamento mostra quem financia a pesquisa no Brasil e na USP Estudos patrocinados por subsídios alcançaram impacto, em termos de classificação de periódicos e contagem de citações. Disponível em: <https://jornal.usp.br/editorias/universidade/>
183. BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Descentralização no contexto do fomento à pesquisa em saúde. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(3):626–30.
184. Gadelha CAG, Braga PS da C. Health and innovation: economic dynamics and Welfare State in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(Sup 2:e00150115):1–13.
185. Moody J, Milligan WD, St. Onge M, Goonewardene A, Rivers P. Cell and gene therapy: a snapshot of investor perspectives. *Cytotherapy*. 2021;23(3):256–60.

186. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Methodological Characteristics of Clinical Trials Supporting the Marketing Authorisation of Advanced Therapies in the European Union. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 29;12:773712.
187. Gomes KLG, da Silva RE, da Silva JB, Bosio CGP, Novaes MRCG. Post-marketing authorisation safety and efficacy surveillance of advanced therapy medicinal products in Brazil, the European Union, the United States and Japan. *Cytotherapy*. 2023;25(10):1113-1123
188. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. 2018. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/4054235/do1-2018-02-22-resolucao-rdc-n-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-4054231.
189. Sachetti CG, Júnior AB, de Carvalho ACC, Angulo-Tuesta A, da Silva EN. Landscape of Brazilian research and development public funding in advanced therapies: lessons learned and a roadmap for middle-income economies. *Cytotherapy*. 2022;24(11):1158–65.
190. Salazar-Fontana LI. A Regulatory Risk-Based Approach to ATMP/CGT Development: Integrating Scientific Challenges With Current Regulatory Expectations. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 13;9:85510
191. Amorim KPC. Research ethics in the Brazilian CEP-CONEP system: Necessary reflections. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2019;24(3):1033–40.
192. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2020 [cited 2023 Nov 2]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
193. Beattie S. Call for More Effective Regulation of Clinical Trials with Advanced Therapy Medicinal Products Consisting of or Containing Genetically Modified Organisms in the European Union. *Hum Gene Ther*. 2021;32(19–20):997–1003.
194. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical Trials in Europe: Recent Trends in ATMP Development [Internet]. 2019. Disponível em: www.alliancerm.org

195. Qiu T, Liang S, Wang Y, Dussart C, Borissov B, Toumi M. Reinforcing Collaboration and Harmonization to Unlock the Potentials of Advanced Therapy Medical Products: Future Efforts Are Awaited From Manufacturers and Decision-Makers. *Front Public Health*. 2021;9:1–16.
196. Mavilio F. Developing gene and cell therapies for rare diseases: An opportunity for synergy between academia and industry. *Gene Ther*. 2017 Sep;24(9):590-592.
197. Alia Olesti E, Nuevo Y, Guillen E, Bascuas J, Varea S, Saez-Peñataro J, et al. Academic challenges on ATMPs' development: a regulatory perspective. 2023.
198. Drago D, Foss-Campbell B, Wonnacott K, Barrett D, Ndu A. Global regulatory progress in delivering on the promise of gene therapies for unmet medical needs. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Apr 5;21:524-529.
199. Tamra Lysaght, Megan Munsie, Adam Castricum, James H.P. Hui, Kyoshi Okada, Yoji Sato, et al. A roundtable on responsible innovation with autologous stem cells in Australia, Japan and Singapore *Cytotherapy*. 2018 Sep;20(9):1103-1109. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.06.004. Epub 2018 Aug 19.
200. ISCT. International Society for Cell & Gene Therapy. Disponível em: <https://www.isctglobal.org/home>
201. BRASIL. Câmara dos Deputados. Comissão vai debater regulação de medicamentos para terapias gênicas. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/1002872-comissao-vai-debater-regulacao-de-medicamentos-para-terapias-genicas/>
202. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos - Sindusfarma. Grupo de Trabalho. Terapias Avançadas no Brasil. Agenda Propositiva. [Internet]. Vol. Março. 2023. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/publicacoes/exibir/19576-terapias-avancadas-no-brasil-agenda-propositiva>
203. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, Kersten MJ, Einsele H, Jaeger U, et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere*. 2021;5(2).

204. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 21;15(3):663.
205. Awasthi R, Maier HJ, Zhang J, Lim S. Kymriah® (tisagenlecleucel)—An overview of the clinical development journey of the first approved CAR-T therapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1).
206. Fiorenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, Turtle CJ, Roth JA. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Sep;55(9):1706-1715.
207. Choi G, Shin G, Bae SJ. Price and Prejudice? The Value of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 28;19(19):12366.
208. Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform. *JAMA*. 2016 Aug 23-30;316(8):858-7.1
209. Lyman GH, Nguyen A, Snyder S, Gitlin M, Chung KC. Economic Evaluation of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy by Site of Care Among Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e202072.
210. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
211. Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discov Today*. 2019 Apr;24(4):949-954.
212. Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *Eur J Health Econ*. 2022 Mar;23(2):155-163
213. Mazzucato M, Roy V. Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions. *Journal of Economic Policy Reform*. 2019;22(2):101–19.

214. Lazonick W, Mazzucato M. The risk-reward nexus in the innovation-inequality relationship: Who takes the risks? Who gets the rewards? *Industrial and Corporate Change*. 2013;22(4):1093–128.
215. Wong C. UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know. Vol. 623, *Nature*. 2023. p. 676–7.
216. Kamusheva M, Turcu-Stiolica A, Gierczyński J, Subtirelu MS, Czech M, Petrova G. Do Advanced Therapies Have a Future in the Low- and Middle-Income Countries - The Case of Bulgaria, Romania, and Poland. *Front Public Health*. 2021;9:729847.
217. Guimarães R. New challenges in health technology assessment (HTA): the case of Zolgensma. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2023;28(7):1881–9.
218. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Boas Práticas para Estudos de Dados do Mundo Real. Guia nº 64/2023-versão 1. 2023. Disponível em: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/499679?lang=pt-BR>
219. Catapult Cell And Gene Therapy. Healthcare system readiness for the adoption of advanced therapies: learnings from the introduction of CAR T cell therapies in the UK. Catapult Cell and Gene Therapy. 2021.
220. Yamey G, Morel C. Investing in Health Innovation: A Cornerstone to Achieving Global Health Convergence. *Biology*. Public Library of Science; 2016.
221. Phillips LD, Bana E Costa CA. Transparent prioritisation, budgeting and resource allocation with multi-criteria decision analysis and decision conferencing. *Ann Oper Res*. 2007;154(1):51–68.
222. Schey C, Postma MJ, Krabbe PFM, Topachevskyi O, Volovyk A, Connolly M. Assessing the Preferences for Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in Treatments for Rare Diseases. *Front Public Health*. 2020;8:162.
223. McGuire F, Vijayasingham L, Vassall A, Small R, Webb D, Guthrie T, et al. Financing intersectoral action for health: A systematic review of co-financing models. *Global Health*. 2019;15(1).

224. OECD Development Co-operation Directorate. The OECD DAC. Blended Finance Guidance. 2021. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/development/the-oecd-dac-blended-finance-guidance_ded656b4-en

APÊNDICE A - ROTEIRO DO QUESTIONÁRIO

Produtos de Terapias Avançadas (PTA) Questionário

Pesquisa: Produtos de Terapias Avançadas (PTA) no Brasil: Desafios da Pesquisa ao Acesso

Pesquisadora/Doutoranda: Camile Giaretta Sachetti

Contato: camilegs@gmail.com / (61) 99108-1112

Instituição: Universidade de Brasília - Faculdade de Ciências da Saúde - Programa de

Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Objetivo da entrevista: Identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas (PTA) no cenário nacional.

1.E-mail *

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Convidamos o(a) senhor(a) para participar do projeto de pesquisa “PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL: DESAFIOS DA PESQUISA AO ACESSO”, de responsabilidade da pesquisadora Camile Giaretta Sachetti, aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da

Universidade de Brasília, sob orientação do Prof. Dr. Everton Nunes da Silva da Universidade de Brasília, e co-orientação do Prof. Dr. Antonio Carlos Campos de Carvalho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O presente estudo justifica-se pelos recentes avanços na comercialização de Produtos de Terapias Avançadas (PTA). É inegável que as terapias gênicas e de células CAR-T estão revolucionando a saúde, especialmente pela possibilidade de oferecerem a cura de diversas doenças. Entretanto, atualmente, representam a categoria mais desafiadora de novos produtos farmacêuticos, sobretudo em países de baixa e média renda e com sistemas de saúde de acesso universal.

Neste sentido, o objetivo desta pesquisa é identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos (PTA) no cenário brasileiro, a partir da perspectiva das indústrias farmacêuticas. Este estudo permitirá gerar informações inéditas e originais que podem subsidiar a tomada de decisão, em especial no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

A sua participação ocorrerá por meio do preenchimento de um questionário virtual, autoadministrado, e com tempo aproximado de preenchimento entre 5 a 30 minutos, com perguntas relacionadas ao objetivo desta pesquisa.

Inicialmente você receberá um e-mail contendo explicações gerais sobre o estudo e convidando-o(a) a participar da pesquisa. Adicionalmente, o e-mail conterá um link para acessar automaticamente o formulário do Google Forms® que possui este (TCLE) e o questionário para coleta dos dados da pesquisa. O aceite para participação na pesquisa será dado ao final da leitura do TCLE, por meio da seleção da opção "Declaro que concordo em participar da pesquisa". Será garantido ao participante da pesquisa o direito de acesso ao teor do conteúdo do questionário (tópicos que serão abordados) antes de responder as perguntas, para uma tomada de decisão informada.

Será possível e recomendado aos participantes da pesquisa realizar o download da cópia do TCLE, que estará assinada pelo pesquisador principal. Asseguramos ao(a) Sr.(a) o direito de desistir de participar da pesquisa, mesmo após seu consentimento, acesso ao conteúdo do questionário, ou após o preenchimento do questionário, sem nenhum prejuízo.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são: constrangimento ou cansaço ao responder o questionário; interferência na sua rotina; quebra de sigilo da identidade; divulgação de dados confidenciais. Entretanto, serão tomadas todas as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Asseguramos ao Sr.(a) que seu nome não será divulgado, mantendo-se o mais rigoroso sigilo de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). Informamos que o nome do Sr.(a) não será registrado neste formulário, a fim de manter o anonimato. Uma vez concluída a coleta de dados, o pesquisador principal realizará o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". Somente a equipe da

pesquisa terá acesso aos dados deste estudo. Todos os dados que podem gerar alguma forma de identificação serão armazenados de maneira codificada.

Além disso, o(a) Sr.(a) tem o direito de não responder qualquer questão, sem a necessidade de justificativa para tal. Também estaremos disponíveis a qualquer momento para responder sobre dúvidas ou ajudá-lo no que for preciso. Se o (a) Sr.(a) aceitar participar, contribuirá para identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas (PTA) no contexto brasileiro, e permitirá gerar informações inéditas e originais que podem subsidiar a tomada de decisão, sobretudo ao se considerar o Sistema Único de Saúde (SUS).

Não há despesas pessoais para o(a) Sr.(a) em qualquer fase do estudo e, portanto, não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nesta pesquisa, o(a) Sr.(a) receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso o(a) Sr.(a) sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, poderá procurar a pesquisadora responsável para que possamos ajudá-lo(a).

Caso o(a) Sr.(a) entenda que foi lesado(a) de alguma forma devido a sua participação na pesquisa, o(a) Sr.(a) tem o direito de buscar ser indenizado(a).

Os resultados desta pesquisa serão apresentados como resultado da Tese de Doutorado da pesquisadora Camile Giaretta Sachetti na Universidade de Brasília e posteriormente será publicado em periódico científico. Os dados brutos coletados serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob guarda da pesquisadora responsável por um período de cinco anos. Após isso, serão destruídos.

Se o(a) Sr.(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Camile Giaretta Sachetti, a qualquer tempo pelo telefone (61)99108-1112, inclusive para ligação a cobrar e mensagens via WhatsApp ou pelo email camilegs@gmail.com, ou com o pesquisador Everton Nunes da Silva, pelo telefone (61)98111-5626 ou e-mail evertonsilva@unb.br.

Este projeto seguiu as normas estabelecidas pela RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

As dúvidas com relação a assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou pelo e-mail cepfs@unb.br, com horário de atendimento (presencial e por telefone) das 10:00 as 12:00 e de 13:30 as 15:30. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Brasília, DF, CEP: 70.904-970.

Ao clicar na opção “**Declaro que concordo em participar da pesquisa**”, o(a) senhor(a) concordará em participar desta pesquisa nos termos deste TCLE.

Caso não concorde em participar, clique na opção “**Não concordo em participar da pesquisa**”.

2. O(a) Senhor(a) concorda em participar desta pesquisa nos termos deste TCLE?

Marcar apenas uma oval.

- Declaro que concordo em participar
- Não concordo em participar pesquisa

3. Seu cargo na empresa permite o fornecimento das informações solicitadas pela pesquisa sem que haja prejuízo pessoal e institucional?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

4. **SE DESEJAR, BAIXE UMA CÓPIA DO TCLE:**

https://drive.google.com/file/d/1VuqOp6A_jJO-0cFUZlpPdEw2WjAjS0V5/view?usp=sharing

Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento (P&D)

5. A empresa a qual você colabora já submeteu ou em está em processo de submissão de algum **ensaio clínico de Produto de Terapia Avançada à CONEP, CTNBio e Anvisa?**

Marcar apenas uma oval.

- Sim *Pular para a pergunta 6*
- Não *Pular para a pergunta 2*

Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento (P&D)

Seção 4

6. Considerando as diferentes autoridades regulatórias brasileiras para autorização de um ENSAIO CLÍNICO de PTA no país, indique aquela que representa a de maior e de menor desafio.

Marcar apenas uma oval por linha.

| | Desafio maior | Desafio médio | Desafio menor |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sistema CEP/CONEP | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| CTNBio | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ANVISA | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

7. Considerando o sistema de avaliação ética (Sistema CEP/Conep), como você avalia as diferentes etapas do processo regulatório mencionadas abaixo:

Marcar apenas uma oval por linha.

| | Excelente | Bom | Regular | Ruim | Péssimo | Não se aplica |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Interações com a CONEP durante o processo de pré-submissão do projeto | <input type="radio"/> |
| Instrução processual (documentação Res.196/96) | <input type="radio"/> |
| Processo de submissão à Plataforma Brasil | <input type="radio"/> |
| Pendências | <input type="radio"/> |
| Interações com a CONEP durante o processo de análise ética | <input type="radio"/> |
| Harmonização de análise da CONEP em relação a outros comitês internacionais | <input type="radio"/> |
| Tempo de análise | <input type="radio"/> |
| Segurança jurídica | <input type="radio"/> |

8. Se necessário, cite outras etapas e sua avaliação a respeito.

9. Considerando os requerimentos para propostas de Intervenção ou Manipulação Genética em Humanos realizada pela COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA - CTNBio, como você avalia?

Marcar apenas uma oval por linha.

| | Excelente | Bom | Regular | Ruim | Péssimo | Não se aplica |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Interações com a CNTBio durante o processo de pré-submissão da proposta | <input type="radio"/> |
| Requisitos (documentação processual IN9/97) | <input type="radio"/> |
| Interações com a CNTBio durante o processo de análise | <input type="radio"/> |
| Diligências (número e teor) | <input type="radio"/> |
| Harmonização de análise da CNTBio comparado a outras comissões internacionais | <input type="radio"/> |
| Tempo de análise | <input type="radio"/> |

10. Se necessário, cite outras etapas e sua avaliação a respeito.

11. Considerando o processo de autorização pela **ANVISA** para realização de ensaios clínicos com PTA no Brasil, como você avalia:

Marcar apenas uma oval por linha.

| | Excelente | Bom | Regular | Ruim | Péssimo | Não se aplica |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Interações com a ANVISA durante o processo de présubmissão do DDCTA | <input type="radio"/> |
| Processo administrativo e de instrução processual da ANVISA - RDC 506/21 | <input type="radio"/> |
| Interações com a ANVISA durante o processo de análise do DDCTA | <input type="radio"/> |
| Elaboração dos documentos que compõem o DDCTA (brochura do investigador, dossiê de produção, protocolo clínico e plano de investigação clínica) | <input type="radio"/> |
| Harmonização da análise da Anvisa em relação ao entendimento de outras agências regulatórias | <input type="radio"/> |
| Tempo de análise | <input type="radio"/> |

12. Se necessário, cite outras etapas e sua avaliação a respeito.
-

13. Houve contratação de uma CRO/ARO ou um centro de pesquisa/universidade para conduzir os ensaios clínicos?

Marcar apenas uma oval.

- Sim, CRO ou ARO
- Sim, Universidade ou Centro de Pesquisa
- Não

14. Caso houve a contratação de universidades e/ou centros de pesquisa brasileiros para condução dos ensaios clínicos, como você avalia:

Marcar apenas uma oval por linha.

| | Excelente | Bom | Regular | Ruim | Péssimo |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Qualidade da infraestrutura | <input type="radio"/> |
| Capacitação de pesquisadores e da equipe de pesquisa | <input type="radio"/> |
| Qualidade da execução do estudo | <input type="radio"/> |

15. Considerando as etapas mais iniciais de P&D, você avalia que o Brasil possui capacidade científica instalada, incluindo uma massa crítica de pesquisadores, para realizar parcerias entre a indústria e as universidades na área de PTA?

Marque todas que se aplicam.

- Sim
- Não
- Talvez

16. Se possível, comente a respeito da resposta anterior.

17. Você considera que a empresa a qual você colabora possui interesse em prospectar parcerias com pesquisadores brasileiros da área de PTA?

Marque todas que se aplicam.

- Sim
- Não
- Talvez

18. Se possível, comente a resposta anterior

Eixo 2 - Comercialização

19. A empresa a qual você colabora possui algum PTA que foi registrado ou que está sendo solicitada a autorização de **registro na Anvisa**?

Marcar apenas uma oval.

Sim *Pular para a pergunta 22*

Não *Pular para a pergunta 30*

Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento (P&D)

20. Se a empresa a qual você colabora **NÃO** possui interesse ou não submeteu até o momento nenhuma solicitação na Anvisa para **autorização de ensaio clínico com PTA no Brasil**, comente os motivos. Na sua opinião, quais são desafios observados para realização de ensaios clínicos com PTA no país?

21. A empresa a qual você colabora possui algum PTA que foi registrado ou que está sendo solicitada a autorização de **registro na Anvisa**?

Marcar apenas uma oval.

Sim *Pular para a pergunta 22*

Não *Pular para a pergunta 30*

Eixo 2 - Comercialização

22. Considerando o processo de avaliação da **Anvisa** para registro de PTA no Brasil, como você avalia:

Marcar apenas uma oval por linha.

Excelente Bom Regular Ruim Pésimo

Interações com a Anvisa durante o processo de pré-submissão do dossiê de registro

Instrução processual do dossiê de registro (RDC 505/21)

Interações com a Anvisa durante o processo de análise do dossiê de registro

Harmonização de análise da Anvisa em relação ao entendimento de outras agências regulatórias internacionais

Tempo de análise pela Anvisa

Exigência de monitoramento pós registro

23. Se necessário, cite outras etapas e sua avaliação a respeito.

24. A empresa a qual você colabora possui algum PTA com preço autorizado ou está em processo de precificação na CMED?

Marcar apenas uma oval.

Sim *Pular para a pergunta 25*

Não *Pular para a pergunta 33*

Eixo 2 - Comercialização

25. Comente os principais desafios para precificação de um PTA no Brasil.

26. Você considera que o método de precificação baseado na Resolução nº 2 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é adequado para PTA?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

Não sei opinar sobre essa questão

27. Se possível, comente a resposta acima

28. Você considera que o trâmite dos “casos omissos” no Comitê Técnico-Executivo (CTE) da CMED é adequado?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

Eixo 2 - Acesso

29. A empresa a qual você colabora possui a intenção de solicitar à Conitec a incorporação do PTA no SUS ou já houve solicitação de incorporação junto a Conitec?

Marcar apenas uma oval.

Sim *Pular para a pergunta 34*

Não *Pular para a pergunta 44*

Eixo 2 - Comercialização

30. Se a empresa a qual você colabora NÃO possui PTA registrado na Anvisa ou não solicitou autorização de registro na **Anvisa**, comente os motivos. Na sua opinião, quais as principais barreiras para registro de PTA no Brasil?

Eixo 3 - Acesso

31. A empresa a qual você colabora está disponibilizando PTA por meio de outras formas que **não** aquela da incorporação por meio da Conitec no SUS? *Marcar apenas uma oval.*

Sim *Pular para a pergunta 50*

Não *Pular para a pergunta 50*

32. Se sim, por quais formas? (Ex.: Judicialização, Uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento pós-estudo).
-
-
-
-
-

Eixo 3 - Acesso

33. A empresa a qual você colabora possui algum PTA incorporado ao SUS ou está em processo de solicitação de incorporação junto a Conitec?

Marcar apenas uma oval.

- Sim *Pular para a pergunta 34*
- Não *Pular para a pergunta 44*

Eixo 3 - Acesso

34. Comente os principais desafios para incorporação de um PTA no SUS

35. Em relação a síntese das evidências sobre eficácia e segurança do PTA, você considera que as evidências disponíveis em geral atendem aos requisitos da hierarquia da evidência demandados pela CONITEC?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Parcialmente

36. Em relação a análise de custo-efetividade do PTA versus o comparador, você considera que há problemas em estabelecer o comparador da análise?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

Parcialmente

37. Em relação a análise de impacto orçamentário, você considera que há dados nacionais (epidemiológicos ou de demanda) para estimar a população de pacientes elegíveis para o PTA?

Marcar apenas uma oval.

Sim

Não

Parcialmente

38. Como você avalia as interações com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS e com a CONITEC durante o processo de pré-submissão da documentação?

39. A análise da CONITEC é harmonizada com outras agências de incorporação de tecnologias em saúde?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

40. O tempo entre a decisão de incorporar e a disponibilidade para o paciente é adequado?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

41. Você entende que o Ministério da Saúde está pronto para discutir o pagamento dessas terapias?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Parcialmente

42. Na empresa a qual você colabora existe a intenção de propor durante o processo de incorporação algum modelo de compartilhamento de risco?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não *Pular para a pergunta 44*
- Talvez

43. Se sim, quais modelos serão ou pretendem ser empregados?
-

Eixo 3 - Acesso

44. A empresa a qual você colabora está disponibilizando PTA por meio de outras formas que não aquela da incorporação por meio da Conitec no SUS? Ex.: Uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento pós-estudo.

Se sim, quais?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não *Pular para a pergunta 50*

Eixo 3 - Acesso

45. Por qual mecanismo os pacientes estão tendo acesso ao/s PTA de sua empresa? (Ex: Judicialização, Uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento pós-estudo)
-

Eixo 3 - Infraestrutura clínica

46. Você avalia que o Brasil possui infraestrutura de serviços de atenção à saúde para administração dos PTA nos pacientes?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não
- Talvez

47. Comente

Eixo 3 - Acesso (Infraestrutura clínica)

48. Caso a empresa possua registro ou esteja solicitando registro para comercialização no Brasil, o seu PTA será manufaturado em Centro de Processamento Celular (CPC) no: *Marcar apenas uma oval.*

- Brasil *Pular para a pergunta 50*
- Exterior *Pular para a pergunta 49*

Eixo 3 - Acesso (Infraestrutura clínica)

49. Caso o PTA venha a ser manufaturado no exterior, quais são os motivos para tal escolha?

Marque todas que se aplicam.

CPC brasileiros não qualificados

- CPC qualificados, mas que não conseguem atender a uma demanda industrial
- Falta de recursos humanos qualificados
- Dificuldades com a aquisição de reagentes e insumos
- Cadeia logística
- Propriedade intelectual
- Fornecedores de serviços qualificados, como para realização dos controles de qualidade

Outro:

50. Se desejar, acrescente qualquer comentário adicional em relação aos PTA que possa contribuir para esta pesquisa.

APÊNDICE B – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO



Contents lists available at ScienceDirect

CYTOTHERAPY

journal homepage: www.isct-cytotherapy.org
 International Society
 ISCT
 Cell & Gene Therapy®

Full-length article

Landscape of Brazilian research and development public funding in advanced therapies: lessons learned and a roadmap for middle-income economies

 Camile Giaretta Sachetti^{1,2,*}, Augusto Barbosa Júnior³, Antonio Carlos Campos de Carvalho⁴,
 Antonia Angulo-Tuesta⁵, Everton Nunes da Silva^{1,6}
¹ Graduate Program for Collective Health, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil² Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil³ Department of Hemotherapy and Cell Therapy, Israelita Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil⁴ Carlos Chagas Filho Biophysics Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil⁵ Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies, Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia, Brazil⁶ Collective Health School, Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 24 March 2022

Accepted 26 June 2022

Available online xxx

Key Words:

advanced therapy medicinal products

ATMPs

Brazil

public funding

R&D

ABSTRACT

Background aims: Advanced therapy medicinal products (ATMPs) have reached the forefront of biotechnological innovation, partly due to public funders' efforts in the early stages of research and development (R&D). Data on investment in R&D of ATMPs are recognized as scarce, particularly in developing countries. Because of the numerous peculiarities of the Brazilian health system and the science and technology (S&T) system, the country is a good example for the evaluation of public investments in R&D of ATMPs. The aim of this study is to analyze the evolution of investments made by the Ministry of Health (MoH) of Brazil and partners in the ATMP field between 2004 and 2020.

Methods: A descriptive analysis was performed based on secondary data. The analysis was based on S&T and innovation research and support for research infrastructure in the field. The database was stratified by year of funding, ATMP type, type of study or research infrastructure project, amount invested in the project, targeted disease for which clinical trials in ATMPs were developed and financing sector (health, education, S&T and economic).

Results: The investments coordinated by MoH (61.5%) in partnership with the S&T, education and economic sectors (38.5%) consisted of Int\$137.35 million in 282 ATMP projects. Funding included S&T and innovation research (67% of the total amount) and projects to implement or maintain infrastructure in selected research centers (32.98%). With regard to global convergence, cell therapy was the type of ATMP that most benefited from public investment, totaling 82.23% of the total funding in the analyzed period. Cardiology (29%) and neurology (21%) were the main focus of clinical trials. Following the global trend of public sector R&D funding, the number of basic and pre-clinical research projects represented 78.06% of the total number of projects.

Conclusions: Despite the need to implement improvements in ATMP R&D financing policy in Brazil, the country has made important steps in the field and can serve as a benchmark for other countries with socioeconomic similarities. Among the main lessons are the prioritization of research aligned with the health needs of the population, cross-sector articulation by the health policymaker to coordinate R&D efforts of the sector and formulation of a specific sector policy (Programa Genomas Brasil, the Brazilian National Program of Genomic and Precision Medicine) to promote knowledge translation.

© 2022 International Society for Cell & Gene Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

* Correspondence: Camile Giaretta Sachetti, MD, Graduate Program for Collective Health, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil.

E-mail address: camile.sachetti@fiocruz.br (C.G. Sachetti).

<https://doi.org/10.1016/j.jcjt.2022.06.004>

1465-3249/© 2022 International Society for Cell & Gene Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

There is a worldwide consensus that public investment in health research and development (R&D) accelerates the knowledge translation into clinical practice. In advanced therapy medicinal products (ATMPs), academia is a pioneer in the development of marketleading technology platforms in the field [1_3], and as a result of its interaction with the private sector, these therapies have reached the forefront of biotechnological innovation. A good example is the collaboration between the University of Pennsylvania and Novartis Pharmaceuticals, which enabled approval by the Food and Drug Administration of Kymriah (Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, NJ, USA), the first therapy for acute lymphoblastic leukemia [4].

ATMPs can be considered highly personalized precision medicine products and are promising alternatives for the treatment and cure of unmet medical needs [5,6]. There are applications in several areas of medicine, and most of the currently approved ATMPs target orphan diseases [7]. In the last decade, there has been a substantial growth in clinical trials involving this therapeutic product class. Countries with leading industries, including the USA, UK, China and Japan, have been leading the global race for ATMP development by investing billions of dollars of public and private funding in the sector [3,810]. Little is known about investment in ATMP research in developing countries. In light of this, it is important to identify the efforts of countries to allocate public resources for research funding in order to understand the decision-making processes regarding what should be financed and to drive public policies in the health sector [11].

Brazil is a good example for the analysis of public investment in R&D of ATMPs. First, since 2004, the country has had a National Policy on Science, Technology and Innovation in Health, which has enabled continuous investment in research focused on the demands of the public health system, known as Sistema Unico de Sa ude (SUS), including the field of biotechnology [12]. Second, since 2000, Brazil has had two public sector funds aimed at financing research in the health (Fundo Setorial de Saude [CT- Saude]) and biotechnology (Fundo Setorial de Biotecnologia [CT- Biotec]) sectors, which were established as the main instrument of the federal government to leverage the country's science, technology and innovation (ST&I) system. Third, Brazil has a health

system with universal coverage, comprising individual and collective actions of promotion, prevention and assistance with health care services, since it is the constitutional duty of the State to provide health services to more than 200 million citizens and residents [13]. Fourth, there is strong dependence on foreign technology [14], and ensuring the sustainability of the health system is therefore fundamental. Fifth, there have been significant advances in the regulation of ATMPs in Brazil, with Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), the Brazilian Health Regulatory Agency, establishing a regulatory framework for the production of ATMPs under Good Manufacturing Practices (GMPs) and approval of clinical trials in 2018 and the marketing authorization of these products in 2020 [15,18]. Sixth, there is a coordinated effort between different sectors of the State to prioritize and promote research in the SUS, including with regard to health, education, science and technology (S&T) and the economy [19]. Seventh, there has been an investment by the Brazilian Ministry of Health (MoH) in the creation of several cell technology centers (CTCs) to grow cells under GMP conditions, with an initial investment of Int\$37 million; in the organization and funding (Int\$9 million) of the Brazilian Network for Cell Therapy (RNTC) [20,21]; and, more recently, in 2020, in the launch of Programa Genomas Brasil, the Brazilian National Program of Genomic and Precision Medicine, which was initially planned with resources of approximately Int\$300 million for a period of 4 years [22]. Eighth, Brazil is an upper-middle-income economy, with more than 210 million inhabitants [23]. Evidence regarding ATMP investments typically comes from high-income countries.

The aim of this study was to analyze the evolution of the investments made by MoH and partners in the ATMP field between 2004 and 2020, stratifying by year, type of ATMP (cell therapy, gene therapy and tissue-engineered), type of study (basic, pre-clinical and clinical) or research infrastructure project, amount invested in the project and targeted diseases related to the funded clinical trial. The systematization of this information provides evidence of the pattern of ATMP funding in Brazil and can help in the decision-making process for the allocation of R&D resources in the area in countries that have similar health and economic systems, especially those in the Southern Hemisphere.

Methods

Study setting

As guaranteed by the Federal Constitution of 1988, health is consolidated in Brazil as a universal and comprehensive right under the responsibility of the State [13]. Despite important advances by the SUS in the formulation and execution of economic and social policies for the promotion, protection and recovery of health, historical problems still remain, including underfunding of the public health system, inequities in access and quality of health care and the triple burden of disease (non-communicable diseases, communicable diseases and external causes) [24,25]. These problems emerge as major challenges that guide SUS performance in scientific and technological development and, mainly, innovation.

In this context, MoH's Department of Science and Technology (DECIT) is the main protagonist of health research policy in the country, whose work prioritizes the strengthening of the relationship between the research and public health policy agendas. The Brazilian commitment to a specific ST&I sector policy for health made studies guided by the health needs of the population [26] possible. Supporting this ST&I system, there is a strong interaction between MoH, R&D and innovation funding agencies, state and municipal health secretariats, among others [27], with S&T and innovation institutions, public or private, with non-profit purposes that encompass scientific or technological research in their mission.

Study design

A descriptive analysis was performed based on secondary data that represented the evolution of ATMP financing by MoH and partners. The object of analysis included all S&T and Innovation research and projects for research infrastructure supported in the ATMPs. The investment was made through national public calls, public calls decentralized in the states (Programa Pesquisa para o SUS: Gestao~ Compartilhada em Saude) and contracting of studies and strategic projects between 2004 and 2020.

Variables and sources

The database containing the investment in research and projects in ATMPs was provided by MoH through DECIT. Moreover, to extract additional data, the authors used the Pesquisa Saude platform, an open access system

containing the R&D projects financed by DECIT (<http://pesquisasaude.saude.gov.br/>).

The process of screening and classifying projects with regard to the type of ATMP and research/project was carried out in pairs (CGS and ABJ) and reviewed by an expert in the field (ACCC). Differences in ratings were resolved by consensus. Classification in relation to the type of ATMP (cell therapy, gene therapy and tissue-engineered) was carried out by the ANVISA Resolution of the Collegiate Board of Directors, no. 506, of May 27, 2021. In addition, surveys were categorized according to the type of study (basic, pre-clinical and clinical). For the purposes of this study, the following definitions were considered. Basic research comprised studies conducted to increase the knowledge base and understanding of biochemical, genetic and physiological properties of stem cells (in this case, isolation, characterization and differentiation of stem cells and disease modeling) and studies on the properties of materials (e.g., biomaterial development, scaffold fabrication) [28]. Pre-clinical research comprised in vitro and in vivo studies performed to generate non-clinical evidence supporting the potential clinical effect or at least provide information on the related biological effect/molecular mechanism of action [29]. These studies provide information regarding the estimation of the safe and biologically effective dose, support the feasibility of the administration route and appropriate application procedure, pinpoint safety concerns and target organs for potential toxicity and identify safety parameters to be followed in clinical trials [30]. Clinical research comprised properly controlled studies with human participants to assess the safety, tolerability or efficacy of the ATMP [29]. The projects designated as research infrastructure refer to the structuring or maintenance of CTCs, structuring of biobanks of induced pluripotent stem cells and management of research networks in the area, among others.

Statistical analysis

ATMP research and research infrastructure projects were stratified by year of funding, ATMP type, type of study or research infrastructure project, targeted disease for which clinical trials in ATMPs were developed, amount invested in the project and financing sector (health, education, S&T and economic). The proportion financed in research and projects in ATMPs was

calculated having the total amount financed by DECIT in the period between 2004 and 2020 as a reference.

The individual budget values of research and research infrastructure projects were updated annually based on variations in the official Brazilian inflation index, the Broad National Consumer Price Index (<https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>), using the price index corresponding to July 2021. After being adjusted based on inflation rate, values were adjusted according to purchasing power parity to allow comparability between international currencies (<https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>). Analysis of the evolution of funding and the number of projects funded by MoH and its partners used 2004, the first year of ATMP research funding, as the baseline. Thus, the quantities and values of projects from other years were divided by the quantities and values of projects from that year. Therefore, based on 2004, values higher than 1 indicate that there was an increase in research funding, and values less than 1 indicate that there was a reduction in funding.

Results

A total of 287 ATMP S&T and innovation studies and research infrastructure projects were identified between 2004 and 2020. After reading their abstracts, five studies and projects were excluded by consensus, as they did not deal with ATMPs, leaving a total of 282 ATMP studies and projects.

Figure 1 shows the evolution of ATMP financing by MoH and its partners in the period between 2004 and 2020, in which the total investment was Int\$137,355,148.72. Based on the number of projects and the amount financed in 2004, it can be seen that the period from 2004 to 2008 had the greatest funding for ATMPs, corresponding to 56% of funding and 44% of research projects throughout the period from 2004 to 2020. Compared with 2004, 2008 showed a growth of 610% in the number of projects financed, which represented an increase of 306% in financing. In the period between 2010 and 2014, there was a disproportionate growth between the amount financed and the number of projects, indicating projects with a lower average value. The only year without funding for ATMP projects was 2007. Between 2009 and 2019, although there was ATMP funding, it was lower than that observed in 2004.

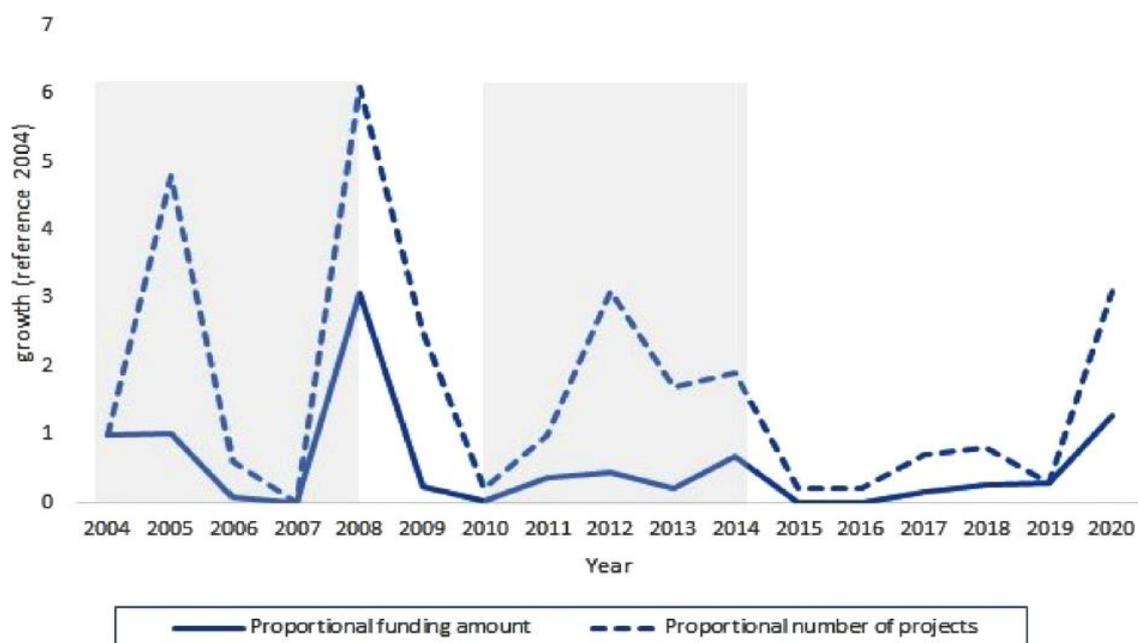


Fig. 1. Evolution of MoH and partner funding for ATMPs from 2004 to 2020.

Considering the investment in national public calls, which totaled approximately Int\$110 million (the difference in the total value invested is due to the amount used for contracting studies and strategic projects), the fact that MoH was responsible for 61.5% of the resources invested stands out. A total of 18.2% came from the Ministry of Education (MEC) through Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel; 15.5% came from CT-Saude and CT-Biotec, both of which are part of National Development, Scientific and Technological Funding (FNDCT); 4.1% came from the Brazilian Development Bank; and 0.7% came from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), an agency that is part of the Ministry of Science, Technology and Innovation.

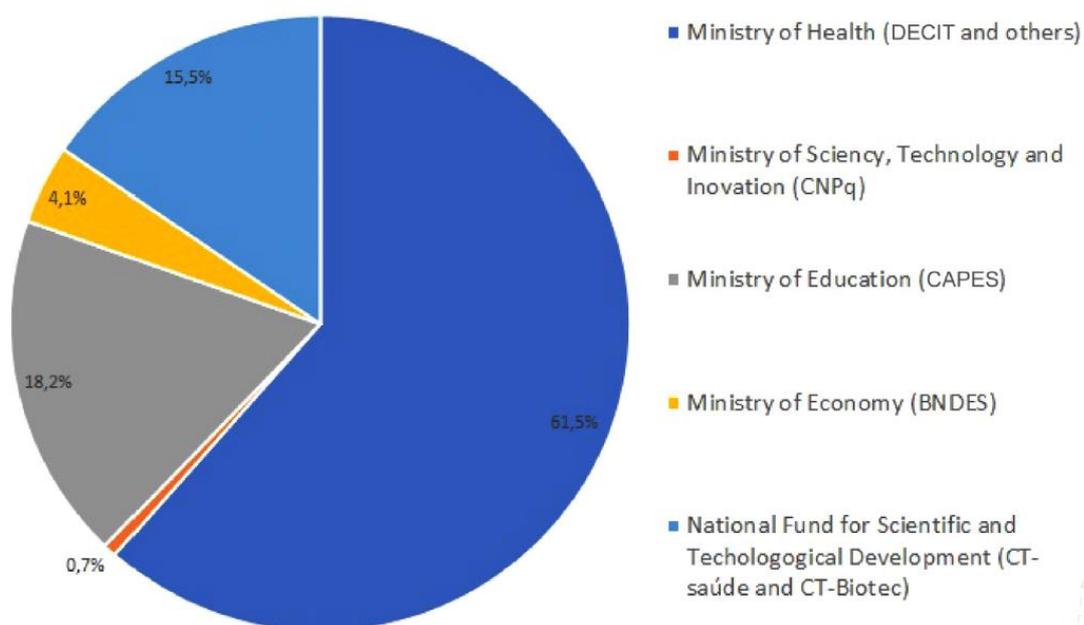


Fig. 2. Proportion of amount financed for R&D of ATMPs by MoH and its partners in national public calls, 2004–2020.

Cell therapy was the ATMP that received the most investment in the analyzed period (83.24%), totaling 214 (75.89%) projects (Table 1) between basic, pre-clinical and clinical research and support for research infrastructure projects (Table 2). It is also worth noting that the numbers of basic and pre-clinical research projects (those dealing with a more initial level of technological maturity) predominate among those most funded in the ATMP field, representing 78.06% of the total number of projects and 44.86% of the total investment. By contrast, clinical trials, which are usually required to assess tolerability, safety and efficacy to subsidize potential registration for the commercialization of these therapies, represent only 14.18% of funded research and 22.16% of the total budget. Additionally, 7.8% of the total projects were destined for research infrastructure related mainly to the field of cell therapy. Although comprising a smaller number, most of the financial resources applied to these projects (32.98%) were destined for the structuring or maintenance of CTCs, structuring of biobanks of induced pluripotent stem cells and management of research networks in the field, among others.

Table 1

Stratification of number of projects and amount financed by MoH and its partners for ATMPs by type of ATMP, 2004–2020.

| Type of ATMP | N | % | Funding, Int\$ | % |
|------------------------------------|-----|--------|----------------|--------|
| Cell therapy | 214 | 75.89 | 114,329,612.54 | 83.24 |
| Cell and gene therapy | 2 | 0.71 | 469,744.21 | 0.34 |
| Cell therapy and tissue-engineered | 2 | 0.71 | 207,082.47 | 0.15 |
| Tissue-engineered | 40 | 14.18 | 11,455,894.44 | 8.34 |
| Gene therapy | 24 | 8.51 | 10,892,815.06 | 7.93 |
| Total | 282 | 100.00 | 137,355,148.72 | 100.00 |

When comparing the average value per project, there was an increase related to the level of technological maturity of the studies. Compared with basic research, the average value per project was 1.28 and 3.15 times higher for pre-clinical and clinical studies, respectively. Projects related to the implementation or maintenance of cell therapy infrastructure demonstrated the highest average value per project (Table 2). Finally, although the entirety of ATMP clinical research covered several areas of medicine, cardiology (29%) and neurology (21%) predominated and together accounted for 50% of the total studies performed (Figure 3). The other 50% were represented by the areas of orthopedics (11.5%), hematology (7.7%), pulmonology (7.7%), oncology (5.8%), endocrinology (5.8%), ophthalmology (5.8%), dermatology (3.8%) and gastroenterology (1.9%).

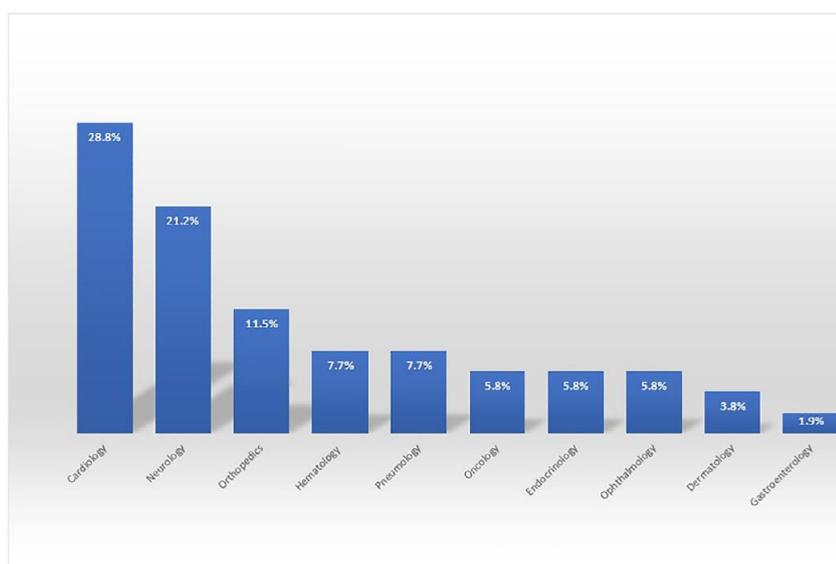


Fig. 3. Distribution of ATMP clinical trials by disease area. Clinical trials that included more than one area were counted more than once, so the absolute number of trials by targeted disease was higher than the number of funded trials.

Discussion

In this study, the authors found that MoH (61.5%), in partnership with the S&T, education and economic sectors (38.5%), invested Int \$137.35 million in 282 ATMP projects between 2004 and 2020. Funding included S&T and innovation research (67% of the total) and projects to implement or maintain infrastructure in selected research centers (32.98%). In global convergence, cell therapy was the ATMP type that most benefited from public investment, totaling 82.23% of total funding in the analyzed period. The areas of cardiology (29%) and neurology (21%) were the main focus of clinical trials. Following the global trend of R&D funding by the public sector, basic (33.69%) and pre-clinical (44.33%) studies predominated among those most funded.

Table 2

Stratification of number of projects and amount financed by MoH and its partners for ATMPs by type of study, 2004–2020.

| Type of research/ project | N | % | Funding, Int\$ | % | Average, Int\$ |
|---|-----|--------|----------------|--------|----------------|
| Basic | 95 | 33.69 | 22,874,979.17 | 16.65 | 240,789.25 |
| Tissue-engineered | 17 | 6.03 | 3,375,147.10 | 2.46 | 198,538.06 |
| Cell therapy | 72 | 25.53 | 17,484,629.59 | 12.73 | 242,842.08 |
| Gene therapy | 6 | 2.13 | 2,015,202.49 | 1.47 | 335,867.08 |
| Pre-clinical | 125 | 44.33 | 38,748,123.18 | 28.21 | 309,984.99 |
| Tissue-engineered | 22 | 7.80 | 7,925,106.69 | 5.77 | 360,232.12 |
| Cell therapy | 82 | 29.08 | 21,400,985.32 | 15.58 | 260,987.63 |
| Cell and gene therapy | 2 | 0.71 | 469,744.21 | 0.34 | 234,872.10 |
| Cell therapy and tis- sue-engineered | 1 | 0.35 | 74,674.38 | 0.05 | 74,674.38 |
| Gene therapy | 18 | 6.38 | 8,877,612.58 | 6.46 | 493,200.70 |
| Clinical | 40 | 14.18 | 30,431,969.24 | 22.16 | 760,799.23 |
| Tissue-engineered | 1 | 0.35 | 155,640.64 | 0.11 | 155,640.64 |
| Cell therapy | 39 | 13.83 | 30,276,328.59 | 22.0 | 776,316.12 |
| Research infrastructure | 22 | 7.80 | 45,300,077.13 | 32.98 | 2,059,094.41 |
| Cell therapy | 21 | 7.45 | 45,167,669.04 | 32.88 | 2,150,841.38 |
| Cell therapy and tissue-engineered | 1 | 0.35 | 132,408.09 | 0.10 | 132,408.09 |
| Total | 282 | 100.00 | 137,355,148.72 | 100.00 | 487,075.00 |

It is recognized that global data on investment in biopharmaceutical R&D by the public and private sectors are scarce [31]. Although reports provide some estimates of investment by biopharmaceutical companies, information regarding

universities, public institutions, charities and foundations is rare. In Advanced Therapies Investment Report 2017, FreeMind Consultants stated that the National Institutes of Health, Department of Defense and other United States federal agencies dedicate hundreds of millions of dollars each year specifically to gene therapy and more than US\$1.5 billion to stem cell research [3]. In 2004, the state of California invested US\$3 billion in the California Institute for Regenerative Medicine to stimulate the development of research on cell therapy and in facilities, whose funding resulted in direct and indirect economic benefits in the state [32]. When we compare the financing of high-income countries with that identified in the present study, Brazil's incipient contribution to the global regenerative medicine sector is understandable [33]. In emerging economies, in addition to insufficient government subsidies for R&D, low investments by private groups or venture capital add up [34].

It is noteworthy that although investment by MoH does not cover all the ATMP research funded by Brazil, achievements in the field of cell therapy have occurred in the country as a result of funding coordinated by the policy in this sector [21,33]. In addition, 12% (Int\$137.35 million) of the global investment (Int\$1,142,868,367.96) made by DECIT in the same period (2004-2020) went to ATMPs, which is relevant if we consider the numerous health challenges in the country. The Brazilian epidemiological transition has not followed the model experienced by most industrialized countries. In Brazil, chronic degenerative diseases predominate, but communicable diseases also persist, including endemic and emerging diseases transmitted by vectors (e.g., dengue, chikungunya and Zika virus) [25]. Therefore, health research priorities are dynamic and compete for the scarce funding to contemplate the epidemiological characteristics in the country.

The results showed that there was continuous and irregular funding of ATMPs by MoH and its partners; however, this investment did not follow the growing trend of the period from 2004 to 2008, which concentrated 56% of the total investment, even considering the significant drop in 2006 and 2007. The decrease in 2006 and 2007 is explained by actions that took place in 2004 and 2005 (large multicenter trials of cell therapy in heart disease and the launch of public calls to support ATMP projects) that led to the monitoring of actions in subsequent years.

Additionally, 2007 was dedicated to budget planning for the creation of CTCs in 2008. Although MoH uses its own budget to promote health research, almost 40% of the investment in national public calls to promote ATMPs was in partnerships with the education sector (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel/MEC), economic sector (Brazilian Development Bank/MEC), S&T sector (CNPq/Ministry of Science, Technology and Innovation) and FNDCT (CT-Saude and CT-Biotec). Nevertheless, the budgets of FNDCT and CNPq were drastically reduced as of 2013 [35]. The Brazilian economic crisis, which worsened in 2014, culminated in fiscal austerity policies that further restricted the S&T agenda in the country [36,37]. By reason of the context it was impossible to continue joint financing, which from then on occurred exclusively via the MoH budget, thus reducing funding in the studied period.

The work of MoH institutional partners is not restricted to research funding, but rather also includes the definition of priorities (pre-funding phase) and the appropriation and dissemination of results (post-funding phase). The institutionalization of a sector policy on ST&I in health made it possible to prioritize research guided by the needs of the population [26]. MoH is responsible for formulating health policies in the areas of industrial development, technology incorporation, human resources training, comprehensive care at all levels of SUS complexity and health surveillance, among others. Therefore, this complex system can guide the Brazilian State's strategic health S&T agenda and incorporate research results.

If, on the one hand, the sector policy to promote health research benefits the induction and establishment of priorities [26], on the other hand, the S&T budget competes with health care actions. If we consider the non-pandemic period of 2019, the MoH budget was approximately Int\$62 billion (adjusted for purchasing power parity), with 44.9% earmarked exclusively for outpatient and hospital care actions [38]. With a universal and comprehensive health system that throughout its 30 years has been underfunded [13,37] and, more recently, with austerity policies that have limited the growth of public spending, financing R&D and innovation with high technological complexity is fundamental if we are to avoid greater external technological dependence.

The field of cell therapy was considered a strategic area for the public health system in Brazil [21], and important resources were therefore allocated to

the structuring and maintenance of CTCs. The complexity of these therapies requires skills and infrastructure that are different from synthetic or even traditional biological products [39]. Countries such as China and India have built national cell therapy centers to produce high-quality stem cell lines for research [34]. In Brazil, CTCs were created to develop human stem cell lines under GMP conditions, for the development of knowledge and technologies and to support the qualification of human resources. This action created the RNTC, comprising the eight CTCs and 52 associated laboratories, which allowed collaborative work among the country's researchers [19]. Similar networks have been implemented in other countries, such as the Spanish Cell Therapy Network, a collaborative public initiative funded by the Spanish government for national translational research. The initiative accelerated publications in high-impact journals and promoted an increase in the number of studies carried out in collaboration among groups in the network even in periods of low public financial support for research due to the country's economic crisis [40].

In Brazil, from the structuring of CTCs to the consolidation of the RNTC, there has been uninterrupted but irregular funding for the cell therapy area through either national or local public calls or the contracting of projects considered strategic. Because of the consolidation of specific financing policies and improvement in the regulatory process, Brazil has become the leader in stem cell research in Latin America in terms of number of researchers and published articles as well as institutions involved [20,41]. Additionally, if Brazil currently has a consistent regulatory system to assess ATMPs, it is partly due to investments in research and the qualification of a critical mass of experts. These researchers are part of the Committee for Advanced Therapies, which contributed to the structuring of the Brazilian regulatory framework, and form a network of specialists who assist ANVISA in the evaluation of clinical trials as well as the dossiers for marketing authorization.

By contrast, the authors' findings demonstrate insufficient investment in gene therapies over the period from 2004 to 2020. The reason for this is not the lack of qualified researchers in the country, but it may be explained by the problems faced by gene therapy when the first clinical trials were carried out at the turn of the millennium. In 2004, the repercussions of the Jesse Gelsinger case still haunted the field of gene therapy [42]. Although optimism is currently

widespread and uncertainties have been overcome, in 2004, it was considered a high-risk investment, especially for a country with scarce resources to finance R&D, to coordinate efforts in an area that posed a challenge in issues related to patient safety.

The fact that the segment has not received investments in R&D increases the technological dependence on health supplies in the country. It becomes even more serious when one evaluates the budgetary impact gene therapies have been causing in the SUS through judicialization, which is based on the constitutional right to health. State's duty in Brazil includes the State's duty to provide comprehensive, universal and free individual health care, which results in jurisprudence favorable to the accountability of federal entities in the immediate fulfillment of pharmaceutical care [43,44]. Although Zolgensma (Novartis Gene Therapies, Bannockburn, IL, USA) therapy is not yet available in the SUS through the incorporation process, MoH paid for 75 treatments through lawsuits, at Int\$2 million per treatment [45]. Considering the large number of gene therapy clinical trials currently in progress, several products may reach the market [18,46], putting even more pressure on the sustainability of the SUS.

Technological, clinical, productive, regulatory and economic challenges already exist; therefore, to make ATMPs widely available and accessible, governments, industry and academia need to work together to facilitate the translation of research [18,39,47]. The development of properly designed pre-clinical models can reduce clinical uncertainty [48] but remains a challenge to be overcome [18]. Globally, the public sector focuses investment on basic and pre-clinical research [3,31,49], as this research is predominantly responsible for early-stage development [3], and this is a risky investment. The vast majority of ATMP technology platforms, for example, are originally developed in academia. Aligned with the global funding framework, the results of the present work demonstrate the predominance of public support in basic and pre-clinical research.

Because oncology and cardiology contributed heavily to the global burden of disease, they represent a significant proportion in clinical development in the world. Oncology leads in the number of clinical trials, both those with public and private funding [10,46,50], in contrast to the findings of this study, in which half of the research in clinical development is cardiology and neurology, a fact that

made Brazil stand out in 2004 for funding one of the largest clinical trials in the world with bone marrow-derived cells for heart disease [34], which resulted in at least two important publications in high-impact, specialized journals [51,52].

ATMPs offer the promise of curing diseases. If these products meet expectations and provide evidence of efficacy in ongoing clinical trials, a large number of therapies could reach the market [46]. In this context, the establishment of national policies and the construction of the strategic capacity of the State are essential to overcome technological dependence and achieve universal and comprehensive health care. In 2020, Brazil instituted the Brazilian National Program of Genomic and Precision Medicine (Programa Genomas Brasil), which aims to encourage national scientific and technological development in the areas of genomics and precision health, promote development of the national genomics industry and establish a proof of concept for establishing genomics and precision health care [22]. This initiative generated the resumption of funding in the field in 2020, with the launch of a specific public call for the development of knowledge and testing platforms for innovative concepts using national technology for ATMP development. However, to overcome challenges in ATMP development, Brazil will need to make the program a priority for the Brazilian State and promote continuous funding in the area, just as other countries have that have defined ATMP investment policies as one of their strategic pillars.

Conclusions

This work has shown the funding trends of ATMP R&D and research infrastructure led by the Brazilian MoH. With regard to potential partnerships, the results can inform the scientific community and the national and international biotechnology industry. This study represents the first since 2004 of a strategy defined by the national health policy that aimed to promote the generation of knowledge and the development of biotechnology products and processes with potential application in the SUS.

Additionally, the aim of this study is to bring awareness to SUS's decision makers about the need for consistent funding of R&D activities of high technological complexity, which are essential to promote SUS's principles of universality and comprehensiveness. With a limited budget for R&D, it is essential to ensure adequate allocation of public resources by setting priorities,

aligning efforts and increasing collaboration between researchers and avoiding duplication of funding in health research. Brazil will need to keep consistently improving its infrastructure and scientific capacity in this area, both to minimize technological dependence and to meet the demands of post-incorporation of ATMPs into the SUS, which require long-term monitoring of effectiveness and safety.

Despite the need to implement improvements in the Brazilian investment policy regarding R&D of ATMPs, the country has made important progress, standing out as one of the main countries in the world generating knowledge in this area. Thus, the successful policies implemented by the Brazilian State for the development of the ATMP sector can serve as a benchmark for other countries with socioeconomic similarities. Among the main lessons Brazil can bring to other developing countries with regard to the ATMP sector are:

(i) **Prioritization of research:** establish priorities for R&D of ATMPs that are aligned with the health needs of the population with the participation of researchers and decision makers from the health and ST&I sectors. In this context, this study can act as an instrument for directing public investments toward the development of the sector.

(ii) **Cross-sector co-financing articulation:** Brazilian funding for R&D of ATMPs involved the articulation of several public, federal and state institutions and many sectors (health, ST&I, economic and education), with these initiatives being coordinated by MoH, responsible for the national health policy and therefore strengthening a national effort for the development of this sector in the country.

(iii) **Formulation and implementation of sector policy:** Brazil, by understanding R&D of ATMPs as a vector for social and economic development, established a specific public policy (Programa Genomas Brasil) to make substantial investments in order to take the next step toward the development of the sector.

Author Contributions

Conception and design of the study: CGS, ENS and ABJ. Acquisition of data: CGS and ABJ. Analysis and interpretation of data: CGS, ABJ, ACCC, AAT and ENS. Drafting or revising the manuscript: CGS, ABJ, ACCC, AAT and ENS. All authors have approved the final article.

Declaration of Competing Interest

All authors held technical or management positions at MoH at different times. ACCC and CGS were heads of DECIT.

Funding

No funding was received.

Acknowledgments

The authors thank DECIT of the Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs of the Brazilian MoH for granting the data.

References

- [1] Sethe S, Batkai C, Dickinson A, Hildebrand M. Manufacture of advanced therapies: Academia meets industry. *Regul Rapp* 2011;8(7):9–10.
- [2] Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy* 2014;16(3):289–97.
- [3] Phacilitate Biotech. Money. Advanced Therapies Investment - Report 2017. The challenges and opportunities of the advanced therapy sector; 2017. Available at https://www.ccrm.ca/wp-content/uploads/2017/02/Investment_for_Advanced_Therapies_Report.pdf (Last accessed March 22, 2022).
- [4] Ruella M, Kenderian SS. Next-Generation Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Going off the Shelf. *BioDrugs* 2017;31(6):473–81.
- [5] Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, Elazaly H, Reinke P, Amini L. Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective. *Front Med* 2022;9(757647):1–8.
- [6] Qiu T, Liang S, Wang Y, Dussart C, Borissov B, Toumi M. Reinforcing Collaboration and Harmonization to Unlock the Potentials of Advanced Therapy Medical Products: Future Efforts Are Awaited From Manufacturers and Decision-Makers. *Front Public Heal* 2021;9:754482.
- [7] Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy* 2021;23(3):261–74.

- [8] Gardner J, Webster A. Accelerating Innovation in the Creation of Biovalue: The Cell and Gene Therapy Catapult. *Sci Technol Hum Values* 2017;42(5):925–46.
- [9] Wang Y, Qiu T, Liang S, Toumi M. An Overview of Cell and Gene Therapy Development in China. *Hum Gene Ther* 2022;33(12):14–24.
- [10] de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, Meij P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Mol Ther - Methods Clin Dev* 2016;3:1–7.
- [11] Viergever RF, Hendriks TCC. The 10 largest public and philanthropic funders of health research in the world : what they fund and how they distribute their funds. *Heal Res Policy Syst* 2016;14(12):1–15.
- [12] Guimaraes R, Noronha J, Elias FTS, Gadelha CAG, Carneiro J, da R, Ribeiro A. Policy for science, technology and innovation in health. *Cien Saude Colet* 2019;24 (3):881–6.
- [13] Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* 2019;394(10195):345–56.
- [14] Gadelha CAG, Temporao JG. Development, innovation and health: The theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. *Cien Saude Colet* 2018;23(6):1891–902.
- [15] ANVISA. RESOLUC, AO RDC N° 508, DE 27 DE MAIO DE 2021. Dispoe sobre as Boas Praticas em Celulas Humanas para Uso Terapeutico e pesquisa clínica. e^ da outras providencias 2021. Available a^ t <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucaordc-n-508-de-27-de-maio-de-2021-323013606> (Last accessed March 22, 2022).
- [16] ANVISA. RESOLUC, AO RDC No 506, DE 27 DE MAIO DE 2021. Dispoe sobre as reg~ ras para a realizac,~ao de ensaios clínicos com produto de terapia avancada, investigacional no Brasil, e da outras provid encias. 2021. Available at: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-506-de-27-de-maio-de-2021323008725> (Last accessed March 22, 2022)
- [17] ANVISA. RESOLUC, AO RDC No 505, DE 27 DE MAIO DE 2021. Dispoe sobre o regis~ tro de produto de terapia avancada e d, a outras provid encias. 2021. Available at: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291> (Last accessed March 22, 2022)
- [18] Pimenta C, Bettiol V, Alencar-Silva T, Franco OL, Pogue R, Carvalho JL, et al. Advanced Therapies and Regulatory Framework in Different Areas of the Globe: Past, Present, and Future. *Clin Ther* 2021;43(5):e103–38.
- [19] Departamento de Ciencia e Tecnologia, Secretaria de Ci^ encia. Tecnologia e Insu-^ mos Estrategico, Minis terio da S aude. Foment o as pesquisas em terapia celula r e celulas-tronco no Brasil. *Rev Saude Publica* 20 10;44(4):763–6.
- [20] Palma V, Pitossi FJ, Rehen SK, Tourino C, Velasco I. Stem cell research in Lati~ n America: Update, challenges and opportunities in a priority research area. *Regen Med* 2015;10(6):785–98.

- [21] MendezOtero R, Carvalho ACC de. Global update: Brazil. *Regen Med* 2012;7 (6Suppl):144–7.
- [22] BRASIL. Ministerio da Saude. Gabinete do Ministro. Portaria no 1.949, de 4 de agosto de 2020. Altera a Portaria de Consolidac¸ao n¸o 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir o Programa Nacional de Genomica e Saude de Preci s¸ao Genomas Brasil e o Conselho Deliberativo do Programa Genomas Brasil. Available at: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.949-de-4-de-agosto-de2020-270472865> (Last accessed March 22, 2022)
- [23] The World Bank. Data for Brazil, Upper middle income. 2022. Available at: <https://data.worldbank.org/?locations=BR-XT> (Last accessed March 22, 2022)
- [24] De Souza LEPPF, Paim JS, Teixeira CF, Bahia L, Guimaraes R, De Almeida-Filho N, et al. The current challenges of the fight for a universal right to health in Brazil. *Cien Saude Colet* 2019;24(8):2783–92.
- [25] GDB 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil. 19902016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392(10149):760–75.
- [26] Guimaraes R. Health research in Brazil: context and challenges. *Rev Saude Publica* 2006;40(spe):3–10.
- [27] Rosa MFF, Silva EN da, Pacheco C, Diogenes MVP, Millett C, Gadelha CAG, Santos LMP. Direct from the COVID - 19 crisis: research and innovation sparks in Brazil. *Heal Res Policy Syst* 2021;19(10):1–7.
- [28] Rohrig B, Du Prel JB, Wachstein D, Blettner M. Types of Study in Medical Research. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(15):262–8.
- [29] European Medicines Agency (EMA. Committee for Advanced Therapies (CAT). Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials; 2018. EMA/CAT/852602/ 2018. 31 January 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf. Accessed June 22, 2022.
- [30] European Medicines Agency (EMA. Committee for Advanced Therapies (CAT). Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products; 22 March 2018. 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. Accessed June 22, 2022.
- [31] Simoens S, Huys I. How much do the public sector and the private sector contribute to biopharmaceutical R&D? *Drug Discov Today* 2022;27(4):939–45.
- [32] Goldman DP, Rose A, Ryan MS, Tysinger BC, Wei D, Humayun MS. The economic case for public investment in stem cell research. *Schaeffer Cent Heal Policy Econ*. 2020. <https://healthpolicy.usc.edu/research/the-economic->

- case-for-publicinvestment-in-stem-cell-research/(Last. Accessed March 22, 2022).
- [33] McMahan DS, Singer PA, Daar AS, Thorsteinsdottir H. Regenerative medicine in Brazil: Small but innovative. *Regen Med* 2010;5(6):863–76.
- [34] McMahan D, Thorsteinsdottir H. Pursuing endogenous high-tech innovation in developing countries: A look at regenerative medicine innovation in Brazil, China and India. *Res Policy*. 2013;42(4):965–74.
- [35] De Negri F, P Koeller. O declínio do investimento público em ciência e tecnologia: uma análise do orçamento do ministério da ciência, tecnologia, inovação e comunicação e o primeiro semestre de 2019. *Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura - Ipea* 2019;48:1–16. Available at https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/190828_NT_48_Diset.pdf (Last accessed March 22, 2022).
- [36] Santos IS, Vieira FS. The Right to healthcare and fiscal austerity : the Brazilian case from an international perspective. *Cien Saude Colet* 2018;23(7):2303–14.
- [37] Cunha LL, Haddad LBDP, Riera R, Ward LS. Resilience and the struggle for medical research in Brazil. *BMJ Glob Health* 2018;3:1–3.
- [38] BRASIL. Portal da Transparencia. Controladoria-Geral Da União. 2022. Available at: <https://www.portaltransparencia.gov.br/funcoes/10-saude?ano=2019> (Last accessed March 22, 2022)
- [39] Papadaki M. Adaptation through collaboration: Developing novel platforms to advance the delivery of advanced therapies to patients. *Front Med* 2017;4:1–12.
- [40] Sanchez-Guijo F, García-Olmo Damián, Prosper Felipe, Martínez Salvador, Zapata Agustín, Fernandez-Aviles Francisco, et al. Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research. *Cytotherapy* 2020;22(1):1–5.
- [41] Machado R, das N, Vargas-Quesada B, Leta J. Intellectual structure in stem cell research: exploring Brazilian scientific articles from 2001 to 2010. *Scientometrics* 2016;106:525–37.
- [42] Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. *Nature Reviews Genetics* 2000;1:1–9.
- [43] Ventura M, Simas L, Pepe VLE, Schramm FR. Judicialization of the right to health, access to justice and the effectiveness of the right to health. *Physis Rev Saude Coletiva* 2010;20(1):77–100.
- [44] De Freitas F, C Gomes, Machado CD, dos Santos VC, de A Acurcio F, Andrade EIG. Access to medium and high-complexity procedures in the Brazilian Unified National Health System: a matter of judicialization. *Cad Saude Publica* 2014;30 (1):31–43.
- [45] Vargas M, Tomazelli I. Governo Bolsonaro autoriza compra de remédio mais caro do mundo por até R\$ 6,5 mi. *Folha de São Paulo* 2022. Available at <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2022/02/governo-bolsonaro-autoriza-compra-de-remedio-mais-carro-do-mundo-por-ate-r-65-mi.shtml>. (Last accessed March 22, 2022).

- [46] Hanna E, Remuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products : current and future perspectives. *J Mark Access Heal Policy* 2016;4(1):31036.
- [47] O'Sullivan GM, Velickovic ZM, Keir MW, Macpherson JL, Rasko JEJ. Cell and gene therapy manufacturing capabilities in Australia and New Zealand. *Cytotherapy* 2019;21(12):1258–73.
- [48] Iglesias-lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021;23:606–18.
- [49] Hu L, Zhao B, Wang S. Stem Cell Therapy Advances in China. *Hum Gene Ther* 2018;29(2):188–96.
- [50] Ten Ham RMT, Hoekman J, Hovels€ AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther - Methods Clin Dev* 2018;11:121–30.
- [51] Ribeiro Dos Santos R, Rassi S, Feitosa G, Grecco OT, Rassi Jr A, da Cunha AB, de Carvalho VB, Guarita-Souza LC, de Oliveira Jr W, Tura BR, Soares MB, Campos de Carvalho AC. Chagas Arm of the MiHeart Study Investigators. Cell therapy in Chagas cardiomyopathy (Chagas arm of the multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies study): a multicenter randomized trial. *Circulation* 2012;125 (20):2454–61.
- [52] Martino H, Brofman P, Greco O, Bueno R, Bodanese L, Clausell N, Maldonado JA, Mill J, Braile D, Moraes Jr J, Silva S, Bozza A, Santos B, Campos de Carvalho A. Dilated Cardiomyopathy Arm of the MiHeart Study Investigators. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study). *Eur Heart J* 2015;36(42):2898–904.

APÊNDICE C – ARTIGO CIENTÍFICO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Cytherapy
Challenges and opportunities for Advanced Therapy Medicinal Products
in Brazil: from development to access

--Manuscript Draft--

Abstract

Introduction: The marketing authorization of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Brazil is recent. The features of these therapies impose specialized regulatory action and are consequently challenging for developers. The goal of this study was to identify the industry's experience in clinical development, marketing authorization and access to ATMPs through the Unified Health System (SUS, acronym in Portuguese), from a regulatory perspective. Methods: A survey containing structured questions was conducted among research participants who work at companies that commercialize ATMPs. A descriptive analysis was performed. Results: We invited 15 foreign pharmaceutical companies, of which 10 agreed to participate. Overall, participants assessed that Brazil has a well-established regulatory system, especially the sanitary registration by the National Health Surveillance Agency (Anvisa), which ensures the quality, safety, and efficacy of the products. The Agency's good interaction with the regulated sector, the harmonization of sanitary and ethical assessment systems with other countries, and the analysis time in the biosafety assessment of Genetically Modified Organisms (GMOs) stand out as positive in industry's evaluation. On the other hand, it is important to advance the pricing regulation for these products since Brazilian regulations do not establish specific criteria for ATMP. One of the biggest challenges is the difficulty for the SUS in reimbursing these very high-cost therapies, especially using current Health Technology Assessment (HTA) methods. Conclusions and Recommendations:

Considering the increasing number of approvals of cell and gene therapies in Brazil in the coming years, a close dialogue between the industry

and the public sector is recommended to advance regulatory improvements (pricing and HTA). Additionally, the construction of policies to promote the national Health Economic-Industrial Complex, based on a mission-oriented vision that encourages innovative models of financing, especially those that consider risk-sharing and co-financing technologies, will help provide the population with universal, equitable and sustainable access to ATMP in the SUS.

KEYWORDS

Brazil, Unified Health System, Advanced Therapy Medicinal Products, regulatory

1. INTRODUCTION

Since 2020, when the marketing authorization of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) was authorized in Brazil, the issue has dominated discussions on the agendas of access and sustainability of the public and private systems, promoted not only by members of the health sector, but also by different actors from the executive, legislative and judicial branches. The Brazilian state has been working to promote access to ATMPs for the population, while also seeking solutions to the challenges posed by this new generation of biological drugs, especially those related to the prohibitive costs for most patients. For the regulated sector, overcoming regulatory barriers from bench to bedside has been considered the biggest challenge of these products (1).

The properties of these therapies require adaptations to traditional assessment approaches. The limitation of clinical efficacy data and uncertainties about long-term safety and efficacy demand specialized regulatory action, particularly for marketing authorization, pricing, and health technology assessment (HTA) evaluations(2). ATMPs are regulated in the main healthcare markets under complex structures involving multiple agencies and institutional players. Most regulators worldwide have reformulated existing policies and drug evaluation systems to meet the specific needs related to ATMPs(3). Drug regulatory agencies in the United States (US Food and Drug Administration - FDA), the European Union (European Medicines Agency - EMA), Japan (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA) and more recently in Brazil (the National Health Surveillance Agency - Anvisa) have established a

new class of biologicals and consequently specific regulations for the marketing authorization of these therapies(2).

As of August 2023, there are around 1,700 clinical trials underway worldwide(4), and just over 50 ATMPs have been approved for commercialization by the FDA, EMA, PMDA and Anvisa(5–8). The disparity between the number of trials and the number of approved products alludes to the eventual barriers faced by these innovative therapies. In Brazil, the advancement of the regulatory analysis framework has resulted in the authorization of twenty-nine clinical trials with investigational ATMP, the approval of five therapies (marketing authorization and price regulation)(9,10), and the availability of one gene therapy by the SUS and the private system(11).

Despite facing substantial challenges, the expectation is for a large increase in the number of approvals. Cell and gene therapies for orphan diseases and hematologic cancers have a 2 to 3.5 times greater chance of success than other types of treatments for similar conditions or compared to the entire drug pipeline(12). In addition, as research progresses into the treatment of more prevalent diseases(13) and as an indication for first- or second-line therapy(14), it is likely that the number of patients treated with these therapies will grow considerably in the upcoming years. Therefore, a solid and advanced regulatory framework is essential to promote safe and effective access for patients and sustainable for health systems.

There is no systematized and comprehensive evidence of the current Brazilian scenario for the development of and access to ATMPs. In this study, from an industry perspective, we identify the challenges and opportunities related to ATMPs in Brazil. Thus, this article includes aspects related to research and development (R&D) (especially the environment for developing and authorizing clinical trials), marketing authorizations (marketing authorization and price regulation), and access (recommendations for the SUS, innovative reimbursement models and clinical infrastructure).

2. METHODS

STUDY SETTING

See Supplementary Material.

STUDY DESIGN

This is a descriptive-analytical study with a predominantly quantitative methodological approach defined through structured questions. The survey sought to identify challenges and opportunities experienced by high-level representatives from companies in the journey from clinical development to access to ATMPs in the SUS.

VARIABLES AND SOURCES

The research participants selected to answer the questionnaire were high-ranking management officials (executive directors, associate directors, senior managers, or department heads) from foreign-owned pharmaceutical companies with representation in Brazil. The industries were defined by non-probabilistic purposive sampling, more specifically those that were authorized to market ATMPs by at least one of the following international regulatory agencies: FDA; EMA; and/or PMDA. The choice of foreign industries is due to the fact that there is no marketing authorization of ATMPs in Brazil by national companies. The sample was defined in November 2022.

Open information databases (company websites, lists of members of public associations, conference attendance lists, LinkedIn and Google search) were used to collect the emails of potential survey participants.

The survey was conducted using virtual structured questionnaires that were administered by the participants. The invitations to participants were sent individually by email from December 2022 to January 2023, and provided information on the objectives of the study, along with how the data would be processed to guarantee the anonymity of the research participants. In addition, the email contained a link to automatically access the Informed Consent Form and the questionnaire for collecting the research data.

The questionnaires in online format (Google Forms®) contained closed and open questions that assessed the participants' perspective on the national

scenario related to ATMPs. The form was divided into three dimensions, aimed at covering the entire life cycle of ATMPs, namely: (a) Dimension 1 - Research and Development; (b) Dimension 2: Marketing authorization; and (c) Dimension 3: Access. The questions were formulated based on prior knowledge of national regulatory and structural aspects, and the available scientific and non-scientific literature. Depending on the answer, the participant was directed to answer specific questions.

The different regulatory bodies (CONEP, CTNBio, Anvisa) were assessed in Dimension 1 regarding the challenge they represent during the process of authorizing clinical trials with ATMPs. A more detailed assessment of the different stages of the regulatory process involved in approving clinical trials was then requested. Additionally, they were asked about the national infrastructure for conducting clinical trials with ATMPs (quality of the infrastructure, installed scientific capacity, among others). Representatives from the industries were also asked about their interest in prospecting partnerships with Brazilian researchers carrying out research on ATMPs.

Those who had previous experience of obtaining marketing authorization ATMPs in the country were asked to respond to Dimension 2 – Marketing Authorization. They were asked multiple choice questions about the different stages and processes for obtaining marketing authorization from Anvisa, including evaluation of the procedural instruction of the marketing authorization dossier, the time it took for it to be analyzed by Anvisa, interactions with Anvisa, among others. Within the scope of the marketing authorization process, questions were presented covering a range of challenges encountered during the ATMP pricing process by Drug Market Regulation Chamber (CMED), considering the different procedural steps.

Finally, Dimension 3 - ACCESS included an assessment of the different stages related to the process of incorporating an ATMP into the SUS, within the context of National Committee for Health Technology Incorporation (Conitec). The questions were related to an assessment of the Committee's requirements, as well as whether there are opportunities for innovation in the system, such as the use of risk-sharing agreements. Regarding access, questions were asked about whether ATMPs have been made available in ways other than incorporation by Conitec into the SUS, as well as questions related to the

challenges and opportunities of the national infrastructure of health care services for administering ATMPs to patients.

DATA ANALYSIS

For the statistical analysis, the simple frequency distribution of the variables defined in the questionnaire script was carried out. The qualitative data extracted from the questionnaires was presented in the form of illustrative quotes.

APPROVAL OF ETHICAL ASPECTS

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences (CEP/FS) of the University of Brasilia on November 29, 2022, under No. CAEE 64064822.7.0000.0030. All ethical precepts involving research with human beings were observed, in accordance with Resolution 466/12.

3.0 RESULTS

Fifteen foreign pharmaceutical companies were identified as having FDA and/or EMA and/or PMDA marketing authorizations for ATMPs, and with representation in Brazil. Three companies were identified as subsidiaries of other companies. When the subsidiaries were contacted, it was indicated who would take part in the research (subsidiary or headquarters). Considering that one of the headquarters was already included in the list of identified companies, the questionnaire was sent to 14 companies. Of this total, 10 responded (response rate of 71.4%), 3 did not respond to the invitation and 1 refused to take part in the survey. The companies sent their responses between 12/14/2012 and 03/06/2013.

Challenges and opportunities identified in the Research & Development process 60% of participants (referring to 6 companies) reported that their companies had submitted or were in the process of submitting an ATMP clinical trial to the main national regulatory bodies (CONEP, CTNBio and Anvisa). As such, the survey allowed these six participants to assess the degree of challenge

(minor, moderate, major) of the different regulatory bodies responsible for authorizing clinical trials in the country (Figure 1). Most representatives of the companies (83.3%) considered that the CEP/CONEP System and CTNBio impose major or moderate challenges. On the other hand, there was no predominance in the participants' perception of the degree of challenges related to the authorization to carry out clinical trials imposed by Anvisa, with 33.3% in each of the classifications (Figure 1).

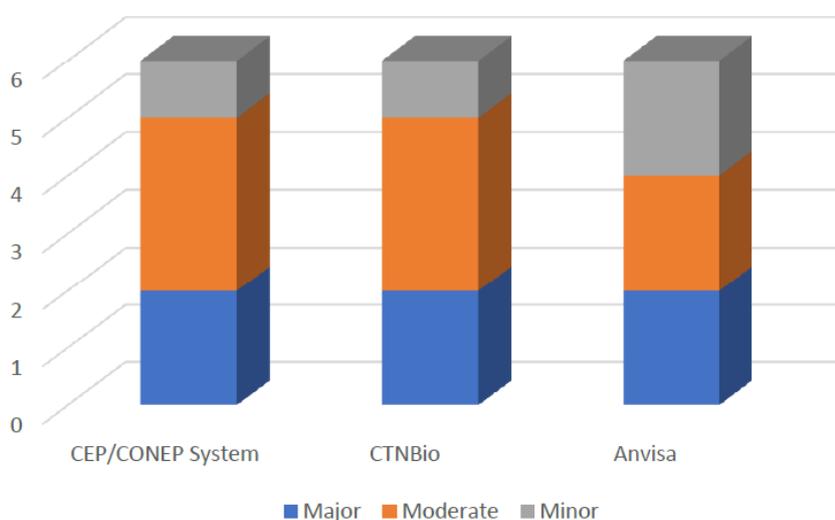


Figure 1. Classification of the degree of challenge (major, moderate, minor) related to the different regulatory bodies responsible for authorizing clinical trials in Brazil.

Note: The columns refer to the number of participants who rated the different degrees of challenge for each regulatory body.

To better understand the challenges, each of the regulatory bodies was assessed individually from different aspects of the regulatory process.

The ethical review process conducted by the CEP/CONEP System was evaluated by the industries from different perspectives (bureaucratic, legal, strategic) (Figure 2). Aspects such as interactions with CONEP during the pre-submission process of the project, procedural instruction (Res.196/96 documentation), the process of submission to the “Plataforma Brasil” and the number and content of pending issues obtained a positive evaluation, since the representatives of the companies rated these factors as excellent, good or regular. No participant considered these issues to be bad or poor. However,

divergent assessments were found in the dimensions of *interactions with CONEP during the ethical review process, harmonization of CONEP's review in relation to other international committees and review time by the Commission*, given that although most participants considered it to be excellent, good or regular, there was a negative assessment, with one classifying it as bad. One of the participants rated the legal security of the ethics evaluation system as poor, although three others rated it as good or regular. One of the participants mentioned that *"Since this is a new field, the rapporteurs of the institutions' own CEPs and, consequently, of CONEP, can often be unfamiliar with the subject, requesting excessive items from the investigators, leading to delays in the analysis"*.

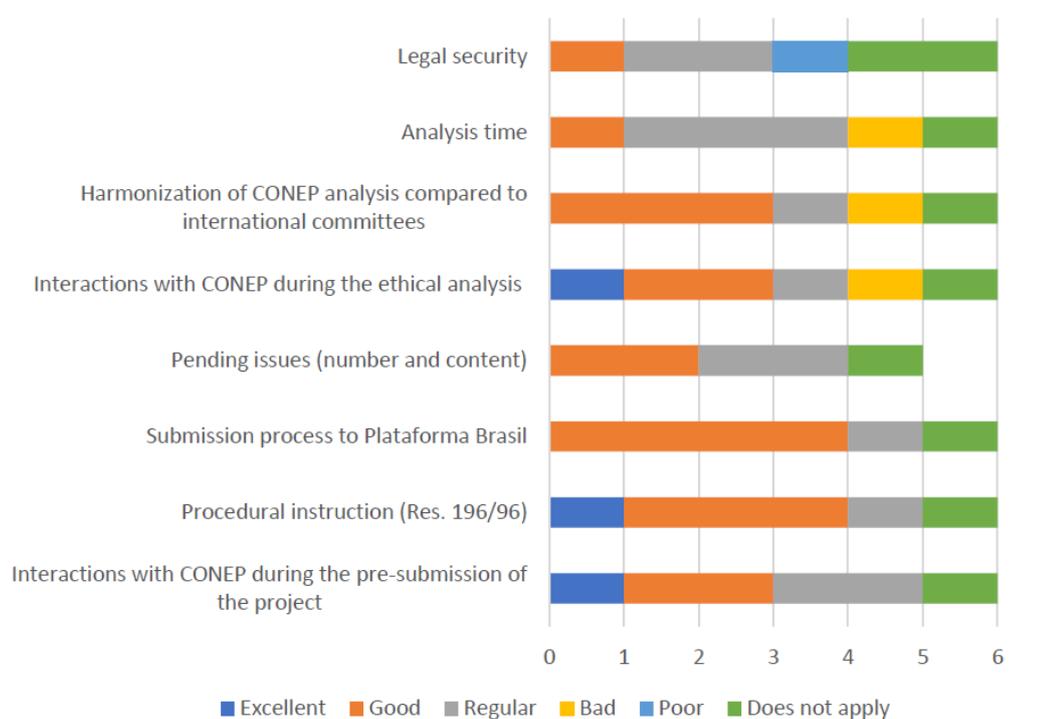


Figure 2: Evaluation of aspects related to the authorization of an ATMP by CEP/CONEP System.

The work carried out by CTNBio regarding the Genetically Modified Organisms (GMOs) biosafety assessment process was highly rated by the survey participants, as the majority classified as excellent or good (Figure 3). The participant who considered the time taken for analysis by the Commission as regular pointed out that *"... there is sensitivity on the part of CTNBio in prioritizing when necessary"*.

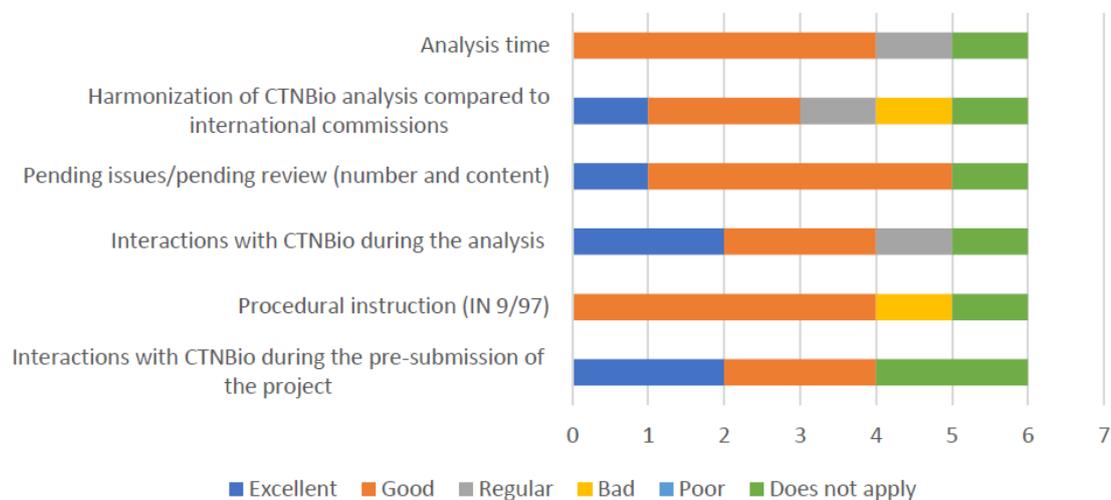
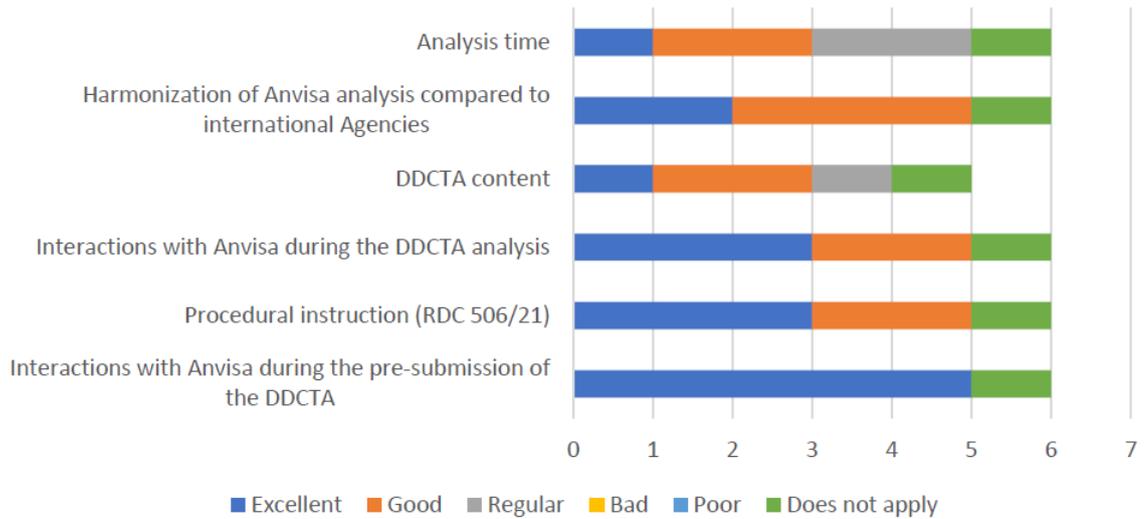


Figure 3: Evaluation of aspects related to the authorization of a GMO by CTNBio.

Anvisa's performance in the evaluation stands out, since most of the aspects related to the clinical trial authorization process were rated as excellent or good, and none of the items were rated as bad or poor (Figure 4). One of the participants believes that *"Anvisa was very open to receiving and understanding innovation, with the aim of not depriving the Brazilian population of the benefits of these new therapies. The Agency's focus was very much on ensuring safety and confirming the efficacy of the therapeutic innovation in question."* In addition, another participant mentioned that *"One point for improvement related to the Dossier for Clinical Development of Investigational Advanced Therapy Product (DDCTA, in Portuguese) is that documents in English or Spanish should be accepted, since translations are time- and work-consuming, due to the need for detailed review"*.



Among the 6 participants who are developing clinical trials in the country, 4 reported having hired Brazilian universities and/or research centers to conduct the trials. Most participants provided a positive assessment of the quality of the infrastructure, the qualification of researchers and the quality of study conduction (Figure 5).

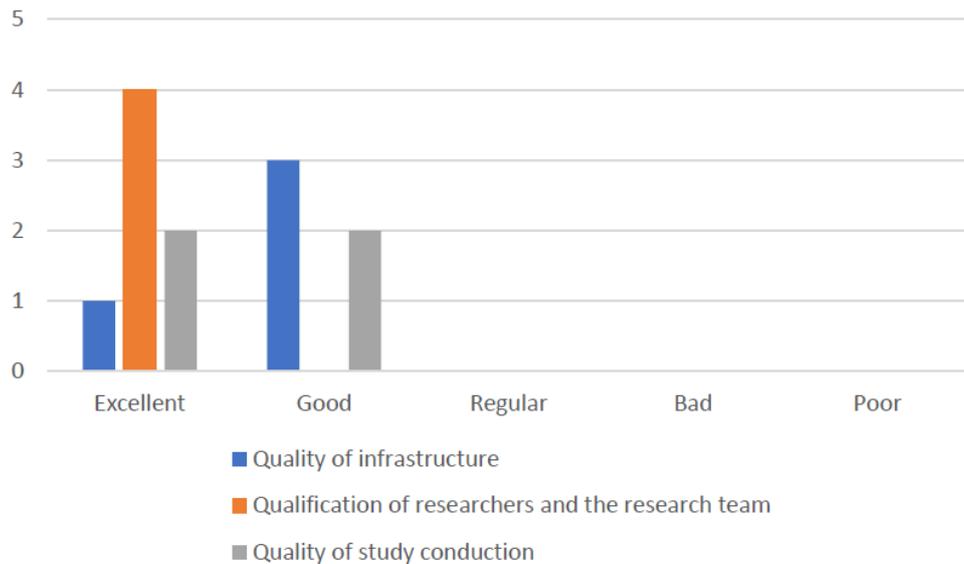


Figure 5: Evaluation of Brazilian universities and/or research centers conducting clinical trials on ATMP.

In addition, most participants considered that Brazil has the scientific capacity to carry out partnerships between industry and universities in ATMPs. Although the quality of the researchers was highlighted, it was felt that they "are still few in number". Another important fact mentioned was the country's "great capacity for conducting studies", although *"there are still many gaps and room for progress in this area in the country"*. On the other hand, a participant considered that *"there is a lack of financial incentives, infrastructure and framework for public-private partnerships, as well as a mindset focused on intellectual property"*, and the need to *"improve general regulatory deadlines and encourage research in the country"*.

Due to the understanding that there is installed scientific capacity, and the researchers' knowledge of the characteristics of the Brazilian population, most of the participants stated that the company they work for is interested in prospecting partnerships or already has collaborations with Brazilian researchers in ATMPs. One of the participants pointed out that *"There is interest, but resources are limited and disputed between regions and countries. There may even be specific interest that can be turned into local opportunities."*

Challenges and opportunities identified in the phase of marketing authorization of ATMPs

Anvisa first specific regulation for ATMPs was stated in 2020, and since then it approved five marketing authorizations by October 2023. (18,40). 60% of the participants reported that they have approved ATMPs or are in the process of filing for market authorization with Anvisa. The marketing authorization process was well scored in the country, as shown in Figure 6, with the majority considering the process excellent or good. One of the survey participants mentioned that Anvisa *"was extremely receptive when it came to assessing innovation"*. The time taken by Anvisa to analyze marketing authorization was considered bad by only one participant.

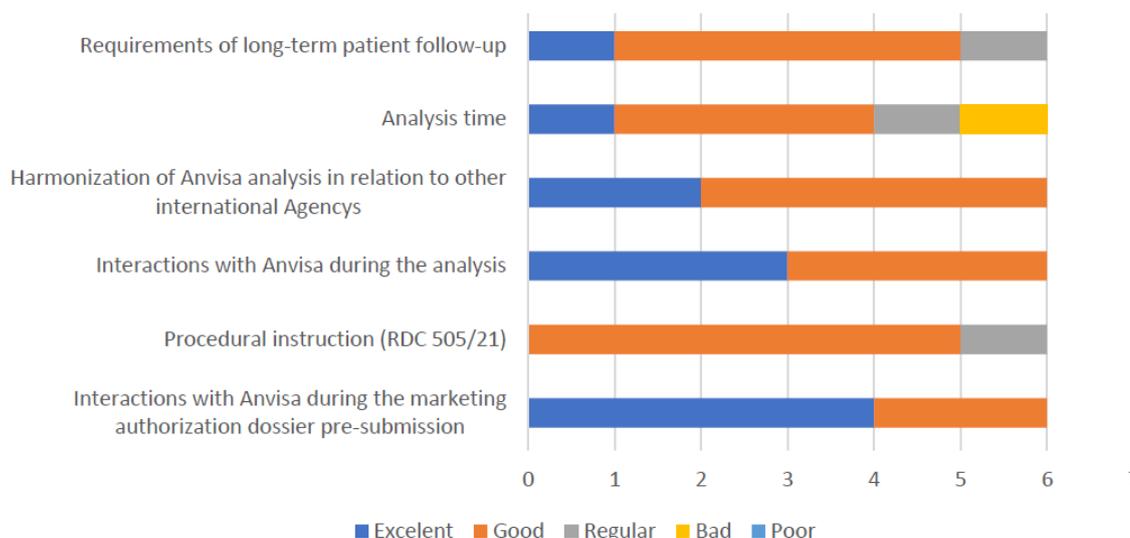


Figure 6. Evaluation of the aspects regarding the marketing authorization of ATMPs by Anvisa.

The companies that don't have their ATMPs in the process of being registered or already registered by Anvisa pointed out the reasons and barriers for that.

"In our case, it hasn't yet been submitted for marketing authorization with Anvisa because there are conditions such as approval by other agencies (FDA and EMA) and the construction of an international dossier for adapting to Brazil. In addition, Anvisa requires approval in the country of origin, which has not yet occurred."

"Brazil was not part of the initial wave of countries where regulatory submission was prioritized."

"My company has Brazil as a priority for conducting clinical research and marketing authorization, but we understand that the regulatory authorities need to be more flexible when evaluating these new product development models for rare and ultra-rare diseases with predictive biomarkers of response for accelerated registration, until more robust data is obtained in phase III. An interesting model would be the approval conditioned on the delivery of data in the medium and long term"

- especially in cases where patients have no other therapeutic alternative, such as for neurodegenerative diseases, with irreversible sequels and premature deaths."

"Lack of experience of these products and regulations that can address this point are the most impactful barriers."

ATMP price regulation in Brazil is based on Resolution 2/2004 of the CMED (for additional information, supplementary material is available). As ATMP do not fall into the categories in the Resolution, they are "omitted cases" by the Technical-Executive Committee (CTE), and it is therefore up to the CTE to define how the maximum ceiling price for the medicine will be set. The participants in the survey consider this process to be inadequate and believe that the regulations need to be updated to take into account disruptive innovations, such as ATMPs: *"If the rule for Category 1 were really used and applied properly, Resolution 2 could take account of the price regulation of these categories. However, there is confusion between the application of the rule and the analysis that considers the incorporation of the drug, which is incorrect, because our price regulation and incorporation systems are different. Currently, CMED goes beyond the regulations in effect in some cases, which undermines the legal certainty of the process."* In a similar line, one participant believes that *"Resolution 2 dates back to 2004, when we still didn't have advanced therapies being brought into the country. It would be important to update it to consider the value that advanced therapies bring, as long as this update does not harm or go back on what is in Resolution 2, that is, the update only makes sense if it stimulates the entry of innovation into the country, recognizing its value in health."* The main challenges related to the price regulation of an ATMP by CMED mentioned by the participants connect to:

"Difficulty by CMED in accepting other types of earlier studies such as Phase II for price regulation, which are already accepted by Anvisa; Divergences in the choice of comparators; Number of cases being considered as omitted; Non-recognition of the value of innovation in price regulation; Use of HTA agencies as reference sources for choosing comparators, since the process is one of pricing (maximum selling price) in the country and not of incorporating technology into the SUS."

"Lack of price comparisons".

"Time for analysis".

"There is no specific predictability and flexibility in the regulations for discussions on innovation, making the administrative process difficult and prolonged."

Challenges and opportunities identified in the phase of ATMP access to the SUS

Regarding the reimbursement of ATMPs in SUS, one of the participants considered that the Conitec is harmonized with other health technology recommendation agencies around the world. However, it was considered that the time between the decision to incorporate and the availability of the therapy in the SUS was inadequate and that *"After the decision to incorporate a technology, the deadline for dispensing it by SUS to patients must be respected"*. The responses also indicated that the Ministry of Health is open to discussing innovative models for reimbursing advanced therapies, although one of the challenges is *"Understanding innovation, discussing different financing models, considering regulations and current legislation"*. One of the participants believes that *"SUS is not yet prepared for the incorporation of advanced therapies. Much has been debated about risk-sharing agreements, but the execution and monitoring of these agreements is still a challenge. The use of cost-effectiveness thresholds, if used as the sole criterion for incorporating technologies into the SUS, will be a barrier to access to innovation for patients. The technical analysis of evidence (safety, efficacy, effectiveness) should be done separately from that of budgetary impact, and the latter needs to be agreed with bodies responsible for purchasing technologies, such as DLOG/MS and strategic programs. The decision not to incorporate should not be made if the reason is solely and exclusively budgetary impact, there should be more participation by society in these cases and the search for alternatives."* Also mentioned was the need for *"the whole process of incorporating technologies to be more transparent, with greater participation by society, observing multi-criteria analysis (social, economic, health, priorities, etc.) and the decision of HTA agencies to be technical and not subject to political interference"*.

Regarding the availability of ATMPs in SUS, different participants mentioned that the therapy has been made available through various means of access, whether through recommendation into the SUS, judicialization, compassionate use, expanded access and post-study drug supply.

Most participants believe that Brazil has the health care infrastructure to administer ATMPs to patients. Three participants showed similarity in their assessment when they mentioned that there are centers of excellence for administering and monitoring ATMPs in the main Brazilian cities, but they consider that there is still room for expansion and improvement.

4.0 DISCUSSION

This study collected data in a systematic and unprecedented way on the industry's experience in the clinical development, marketing authorization and access to ATMPs in Brazil, from a regulatory perspective. The technological and clinical particularities of these products have imposed specific demands on countries, a process that has led Brazil to advance in its regulatory system. This observation is corroborated by the predominance of positive aspects when evaluating the different dimensions assessed in this study. The study also contributes to the context of a middle-income country with a universal health system and over 200 million inhabitants. These characteristics generate constant trade-offs about access to new technologies and sustainability of the health system.

Previous evidence shows that addressing regulatory specificities is the main challenge for clinical translation and commercialization(1). ATMPs are complex products to manufacture, requiring highly specialized equipment, processes, and manufacturing skills(15), limited availability of clinical efficacy and safety data(16), complex logistics and the need to organize the healthcare infrastructure(15). In this way, the traditional regulatory systems have had to, and still must, adapt to this new reality.

The last decade has been crucial for progress in the regulation of ATMPs in developed countries. In Brazil, discussions about the need to improve the regulation of therapies, within the scope of Anvisa, intensified in 2005 with the publication of Law No. 11.105, which established safety standards and inspection mechanisms for activities involving GMOs(17). But it was only in

2018, that the legal framework for Good Practices in human cells for therapeutic use(18) and the rules for conducting clinical trials with investigational ATMPs were published(19).

The Brazilian government's encouragement of basic and clinical stem cell research since 2004 has made the country stand out in Latin America(20). This incentive was crucial for the advancement of the national regulatory framework, since it promoted the qualification of research groups that contributed to the elaboration of the current regulations. Following the example of the EMA, Anvisa created the Committee for Advanced Therapies (CAT) in 2016. The CAT is formed by a group of experts with renowned scientific experience in the field, who collaborate on strategic and structuring decisions regarding the regulatory model for ATMPs in Brazil.

In Brazil, Anvisa offers ATMP sponsors the possibility of receiving scientific opinions before the dossier is submitted(21). In this sense, the Agency's interaction with the regulated sector stands out, both when evaluating clinical trials and in the marketing authorization process, demonstrating its intention to promote innovation as long as safety and efficacy parameters are guaranteed. Authorities in various countries have been facilitating early involvement prior to the evaluation of the clinical trial design and/or marketing authorization application to obtain agreement on what is expected in regulatory terms, considering that these are innovative therapies that still require a greater understanding of the nature and risks of the products(22,23).

Brazil has a recognized system for the ethical evaluation of research involving human beings(24), which is convergent with the system of other countries. However, historically the timeframe for analysis by the CEP/CONEP System has been considered critical to the full development of clinical trials in the country, as highlighted by the situational diagnosis conducted by the Brazilian MoH in 2018, while listening to the different sectors involved in clinical research in all fields. The points related to ethical regulation were those identified as most worrying by all the players consulted, especially due to the slowness in the ethical analysis of research protocols by the CEP/CONEP system. At the time, the situational assessment culminated in the preparation of the Action Plan for Clinical Research in Brazil(25), which aimed to improve the system of ethical analysis. Considering that most developers considered the time analysis to be

regular, it is inferred that with the improvement actions implemented over the period, and with the advent of the pandemic, the Commission has made progress, although there is still room to improve this process.

In the European Union, some stakeholders have been questioning the time analysis for the assessment of GMOs by the competent national authority of the Member States (26). In Brazil, a biosafety risk assessment is also required for *ex vivo* and *in vivo* gene therapies by CTNBio, though there are no specific rules(21). The Commission, created 27 years ago, has been well evaluated by users of the system and by the participants in this research. CTNBio has been and is improving its regulatory capacity, especially given the country's extensive experience in the field of agricultural biotechnology. The USA and Brazil are world leaders in the production of GMOs in agriculture.

As of November 2023, Brazil has 29 authorized ATMP clinical trials, including both foreign and domestic developers(27). There is a positive assessment by the representatives of industry about the researchers' expertise on ATMP, the quality of the infrastructure and the development of the studies in the country. Indeed Brazil has invested in public policies in the field of cell therapy and stem cells since 2004(20). Research funding, the structuring of Cell Technology Centers, the training of researchers, networking and encouraging international collaboration have been crucial to establish a reasonably attractive scenario in the country. A survey conducted in 2019 by the Alliance for Regenerative Medicine showed that the most important criteria for selecting a clinical trial site and a country is the experience and skills of the clinical centers and health professionals, followed by the speed of approval and the quality of the review or experience of the regulatory authorities(28).

Even though most of the participants said they were interested in prospecting partnerships or already collaborating with Brazilian researchers in ATMPs, this refers to the conduct of clinical protocols by Brazilian researchers with therapies developed abroad, considering that the country does not have a great tradition of technological codevelopment between public and private institutions. Globally, universities are at the forefront of basic, pre-clinical and clinical research for the development of ATMPs for many of the drugs currently on the market(29). Therefore, continued public funding and stimulus for research in the country within regulatory standards, clear intellectual property definitions,

through the induction and coordination of the State, which has the purchasing power of a public and universal system, is indispensable.

As a result of robust and constantly improving sanitary standards, Brazil was the first country to register a gene therapy in Latin America and has the most advanced ATMP regulation in the region and, a centralized and unified registration authorization system. This favorable scenario has promoted the interest of the main global pharmaceutical companies in the area to commercialize ATMPs in the country, which has five ATMP approvals for commercialization (registered by ANVISA and priced by CMED).

Our survey showed that participants consider Anvisa to be harmonized with other international regulatory agencies. Part of this recognition is due to Anvisa's effort, in 2021, to update its technical regulations based on the standards set by the FDA and the EMA(30). Institutions around the world have been discussing proposals to support the harmonization and convergence of national regulatory efforts through the publication of technical guidance documents, internationally recognized accreditation, training programs for approval by regulatory authorities, among others(31). In recent years, the International Society for Cell & Gene Therapy, which has Brazilians on its regional executive committee, has led efforts to increase the dialogue between key stakeholders on the evolution of the regulatory framework in the area and the advances needed to promote continuous development.

Like other countries, Brazil regulates the price of medicines for the domestic market. One of the most critical points confirmed by this research is the way in which ATMPs have been priced in the country. Recently, CMED announced that it is reviewing the regulations to establish criteria that meet the specificities of these products. The participants in the survey believe that the current pricing regulation rules have not yet established specific criteria for analyzing these new technologies, and that the current regulations, established since 2004, need to be updated. ATMPs are being classified as omitted cases because they do not fit into the categories provided for in the legislation, and therefore CMED's Technical-Executive Committee discusses each specific case. The difficulties are in obtaining evidence of therapeutic gains in comparison with existing drugs, use of substitutive outcomes, generalization of clinical study data from a reduced population sample, uncertainties about the

durability of treatment effects, use of value attributes that may not be adequately captured by parameters such as QALYs, comparison biases with historical cohorts and the statistical methodology used, uncertainty about health costs, among others. As a result, ATMP prices in Brazil are currently considered provisional, and are registered under a term of commitment that requires the collection of additional safety and efficacy data.

The initial difficulties in analyzing an innovative therapy caused delays in the analysis time and legal insecurity. In this sense, the first ATMP priced in the country resulted in enormous criticism from the industry(32). Despite the criticism, it is a fact that all ATMPs registered by Anvisa (two gene therapies and three CAR-T therapies) have already received price authorization from CMED. It is noteworthy that the authorized prices for CAR-T therapies are similar to the international list price, which are between S\$330,000 and US\$475,000 per infusion(33,34). Additionally, there are costs associated with treatment, such as CAR-T cell therapies, which can vary in the real world, depending on several factors, including the occurrence and severity of adverse events(35). Currently, unlike other countries, there are no price confidentiality agreements in Brazil, making the entire pricing process transparent. The list of maximum prices allowed for the sale of medicines is made publicly available by CMED(10).

Companies innovated in justifying price definition. Previously based on the defense of high investments in R&D, they are today justified by the value of the drug to patients, including being able to work and reducing caregiving needs, in addition to the more evident quality-of-life improvements(36). Consequently, the industry advocates for value-based pricing methodologies(37). Authors have been opposing this arguing that value in health must be considered in terms of both value creation as a collective process amongst public and private actors, as well as value extraction that occurs due to financialization(38).

One study showed that, under conservative estimates, 1.09 million US patients will be treated with gene therapies from January 2020 to December 2034. The expected annual peak spending on these therapies is US\$ 25.3 billion, and the total expected spending from January 2020 to December 2034 is US\$ 306 billion(39). While no studies have shown the impact of ATMP in Brazil, it is likely that there will be a financial collapse of the health system, especially for the SUS, a universal, equitable and comprehensive system that has

historically been underfunded. Thus, the focus of access falls on the health technology assessment procedures adopted by national governments, to accommodate the specificities of ATMPs, such as the extremely high prices of technologies and the uncertainty about their long-term clinical effect(40). In relation to reimbursement, risksharing agreements have emerged between health systems and ATMP manufacturers, but in Brazil this practice is still incipient(41). In Brazil, the first gene therapy incorporated into the SUS for Spinal Muscular Atrophy (SMA) tied the payment to the clinical performance of the treatment, which will require additional data collection by the manufacturer(42). In addition, Anvisa has published a good practice guide for real-world data studies in 2023 to support the generation of additional evidence(43).

For ATMPs, being approved for use in the healthcare system is not enough to grant access. Therapies with CAR-T cells, for example, depend on highly complex requirements regarding clinical infrastructure and the skills of the clinical team(44). The National Health Service (NHS) acknowledges that there are a limited number of centers in the UK equipped to administer ATMPs, as well as difficulty in meeting strict standards. These requirements include staff training, interactions with other specialties, cell collection and storage, and intensive care and patient follow-up capacity(45). Countries such as Bulgaria, Romania and Poland face organizational and technical problems related to the establishment of adequate centers of excellence responsible for the storage and application of these therapies, as well as the lack of systematized and functional digital records for long-term follow-up and collection of results(46). In Brazil, though there are a significant number of centers qualified to administer ATMPs, it will be necessary to expand them to support the increased demand in specialized processes, considering an expected increase in marketed ATMP. In addition, a significant challenge for the SUS is the collection of real-world evidence, which requires adequate information technology systems and support tools for the clinical use of information.

The results of this study should be considered within the context of its limitations. First, a small number of respondents has been included, due to the previously mentioned inclusion criteria. Additionally, the survey questions were related to the industry' experience in the Brazilian scenario. Therefore, because marketing authorization in Brazil is recent, there is still a limited number of

ATMPs available or in the marketing authorization process. This is intensified in the Dimension related to Access. Second, the process from bench to bedside involves multiple players. The work study involved exclusively the industry's perspective. Complementary work including the vision of the government, patient associations, non-commercial developers, among others, should be considered to obtain an even more comprehensive view.

4.0 CONCLUSIONS

This is the first-ever survey that collects the main aspects of the Brazilian reality for development, marketing authorization, and access to ATMPs, through the SUS, based on the experience of the industry that commercializes these products. Despite the challenges related to a young ATMP regulation system (Anvisa has been authorizing the registration of these products for three years), this survey demonstrated that Brazil has a well-established regulatory system, particularly in the marketing authorization process, which guarantees the quality, safety, and efficacy of these products. The interaction with the regulated sector, the harmonization of sanitary and ethical assessment systems with other countries, and the time taken to analyze the biosafety aspects of GMOs stand out. Additionally, a good assessment regarding the qualifications of Brazilian researchers, the quality of infrastructure and the conduction of clinical trials in the country has been revealed. On the other hand, progress must be made in the pricing system, as Brazilian regulations do not establish specific criteria that consider the unique specificities of ATMPs. As in other countries, it is not surprising that the biggest challenge is related to access, due to the health system's difficulty in reimbursing these very high-cost therapies, especially through classic HTA methods. Based on these results, we have some recommendations.

5.0 RECOMMENDATIONS

There is a pressing need to provide the population with access to ATMPs, in a universal, equitable and sustainable way to the SUS. Considering the increasing number of approvals of cell and gene therapies by Anvisa in the coming years, it is recommended to estimate the financial impact of ATMPs for planning specific public policies. A close dialogue between the industry and the public sector is recommended to advance regulatory improvements (pricing and

HTA), as well as public policies to promote the national production of ATMP through the Health Economic-Industrial Complex and encourage innovative models of financing. It is the duty of the State and the entire society to coordinate mission-oriented innovation that considers value for public health as its main pillar (38). Explicit priority-setting approaches, especially using the Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)(47) method, should be strongly considered as a tool to support HTA, to promote a transparent and rational decision to allocate resources, especially for rare diseases and unmet medical needs(48). Additionally, in a scenario with a limited and historically underfunded public budget such as the SUS, co-financing approaches could use public or philanthropic sources as a vector for private sector investment(49). The future financial crisis of the SUS caused, among others, by the budgetary impact of the ATMPs, may find in the *Blended Finance* approach a strategy to mobilize additional financing through the involvement of different combinations of interested parties, such as public-public and/or public-private participation(50). Sharing risks can produce sustainable investments throughout the process, in order to face social challenges. Finally, there is no doubt that State actions will be the main driver to provide or block access. Nevertheless, it is necessary that industry requalifies its prices to allow access to be universal and sustainable. It is more than fair to consider innovation and, consequently, the generation of new products, as a result of dynamic interactions between public and private actors in a cumulative, collective and risk-based process(51).

Supplementary material

Supplementary material includes information about Brazilian regulatory framework for ATMP approval.

Author Contribution

Conception and design of the study: CGS, ABJ, ACCC, ENS

Acquisition of data: CGS, ABJ

Analysis and interpretation of data: CGS, ABJ, ACCC, ENS Drafting or revising the manuscript: CGS, ABJ, ACCC, ENS, DVA All authors have approved the final article.

Declarations of interest

None

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

We thank all the individuals who responded to the questionnaires. The authors are also grateful to the Sindusfarma - Industry Syndicate of Pharmaceutical Products – for facilitating contact with research participants.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

BRAZILIAN REGULATORY FRAMEWORK FOR ATMP APPROVAL

According to Brazilian regulations, advanced therapies, including imported ones, can only be produced, marketed, or administered to patients (including in clinical trials) with authorization from different regulatory bodies (Figure 1). Since 2020, with the consolidation of national regulations for the marketing authorization of these products(52), the regulatory path has been improving to meet the specificities and complexity of these special biologics.

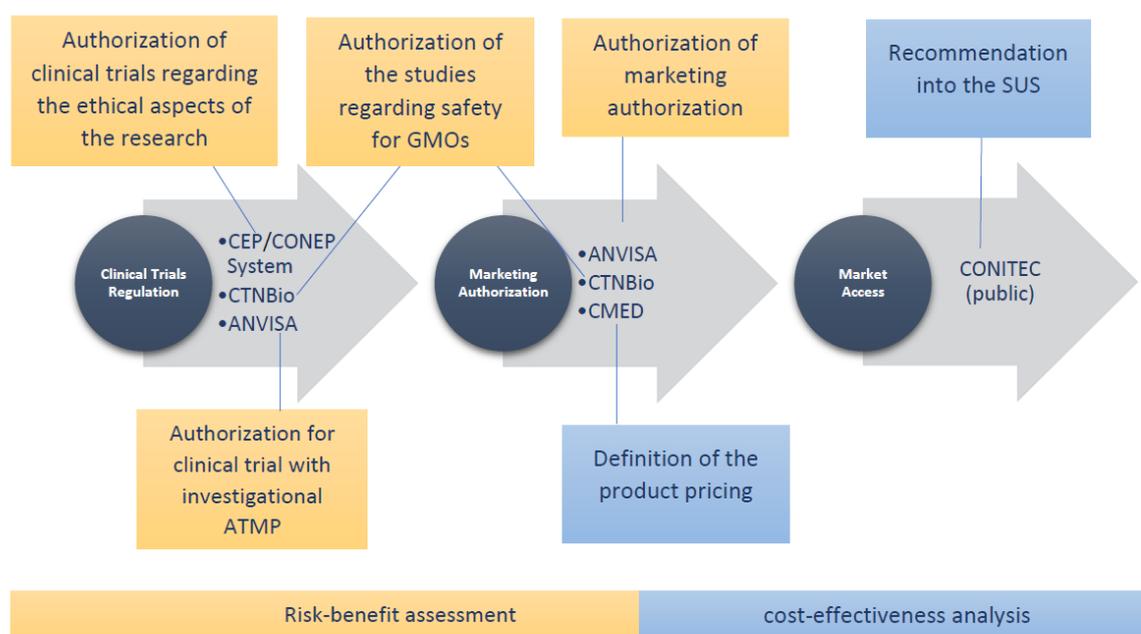


Figure 1. Regulatory pathway for clinical trial approval, marketing authorization, and access to the public ATMPs market in Brazil.

1) Regulatory bodies responsible for authorizing clinical trials

CEP/CONEP System: National Research Ethics Committee (CONEP) / Ethics Research Committee (CEP) (ethical assessment)

CTNBio: National Biosafety Technical Committee (safety evaluation for GMOs) * Anvisa: National Health Surveillance Agency (evaluation of the quality, safety and efficacy of the investigational product)

2) Bodies responsible for marketing authorization:

Anvisa: National Health Surveillance Agency (marketing authorization)

CTNBio: National Biosafety Technical Committee (safety evaluation for GMOs) *

CMED: Drug Market Regulation Chamber (price regulation)

*when including genetically modified organisms (gene therapy)

3) Bodies responsible for recommending for the public system:

CONITEC: National Committee for Health Technology Incorporation (recommends for the SUS)

Note: For an ATMP to obtain marketing authorization in Brazil, there is no requirement for clinical trials to be carried out in Brazilian territory. However, for an ATMP to be incorporated into the SUS, it is necessary to obtain marketing authorization from Anvisa and price regulation from CMED.

AUTHORIZATION OF CLINICAL TRIALS WITH ATMP IN BRAZIL

In Brazil, clinical trials with ATMPs are evaluated, authorized, and supervised in different ways (Figure 1). The stages can take place in parallel, when the sponsor or SponsorInvestigator of the clinical trial can submit the documentation simultaneously to CONEP, Anvisa and CTNBio. However, the clinical trial may only begin once it has been approved by all three regulatory bodies.

The ethical aspects of research involving human beings in Brazil must be assessed by the CEP/CONEP System. Through a national, unified electronic platform for the ethical assessment of clinical trials, called *Plataforma Brasil*, research protocols are initially submitted to CEPs, local bodies located throughout Brazil and linked to the main institution responsible for the study. If the institutional CEP is accredited by CONEP, i.e. it analyzes the research protocols under CONEP's responsibility (which are those classified based on the gradation and classification of risks defined in CNS Resolution 674/2022), the

ethical evaluation will be under the responsibility of the CEP with no need for evaluation by CONEP. If the CEP is not accredited, it will forward the project for consideration by the CONEP board, since ATMPs fall within the classification of projects analyzed by CONEP. CONEP is linked to the National Health Council (CNS) of the Ministry of Health (MoH) and has autonomy for the ethical analysis of highly complex research protocols(53).

Alongside this assessment, since 2018, in cases where clinical trials with investigational ATMPs are to be carried out in Brazil, it has been necessary to submit a clinical trial dossier for analysis by Anvisa(54). Based on this dossier, the agency assesses: (a) whether the non-clinical data conducted with the investigational ATMP was conducted in accordance with Good Laboratory Practices (GLPs) and whether the data generated is sufficient to support the proposed clinical trial, especially the aspects related to safety; (b) whether the establishments responsible for manufacturing the investigational ATMP for the clinical trial, known as Cell Processing Centers (CPC), comply with Good Manufacturing Practices (GMPs) requirements and whether the manufacturing protocol and quality control requirements are met; and (c) whether the proposed clinical protocol is well designed and whether the study sites have the conditions to conduct the clinical trial in conformity with GMPs(55).

In addition, for gene therapy products, both *in vivo* and *ex vivo*, the CTNBio must assess the biosafety of the component identified as a genetically modified organism (GMO)(21). The assessment includes safety aspects and inspection mechanisms for the construction, growing, production, handling, transportation, transfer, import, export, storage, research, marketing, consumption, release into the environment and disposal of GMOs and their derivatives(56).

ATMP MARKETING AUTHORIZATION IN BRAZIL

In 2020, Anvisa published the rules defining marketing authorization for these special medicines, which can only be authorized if the risk-benefit profile is positive. Subsequently, the rule was revoked and replaced by RDC nº 505/2021. The marketing authorization dossier must include the results of non-clinical trials, the clinical trial report to demonstrate proof of the safety profile in humans, and the efficacy results for the indication(s), dosage(s) and target

population(s), together with information on the quality aspects of the product (characterization, production process and risk control and management)(57). A post-registration monitoring strategy must be presented to confirm the long-term data, under the signature of a Term of Commitment between the sponsor and Anvisa.

In cases where the ATMP involves GMOs, the commercial release must be approved by CTNBio, which, among other elements, must present a post-release monitoring plan, with the aim of monitoring the non-negligible risks identified during the risk assessment of the GMO(58).

In addition to the marketing authorization, for a drug to enter the Brazilian market, the maximum price must be approved by the CMED(59). The base price for defining the entry price of new drugs on the Brazilian market is the Factory Price (PF). Drugs are classified according to criteria of innovation and therapeutic gain (Categories I and II), or as products that can contribute to increasing competition in the market (Categories III to VI). Based on the classification of the product in one of these categories, the manufacturer proposes an entry PF to CMED. If the drugs are not commercialized in the country, the price cannot be higher than that charged in at least three out of nine reference countries - Australia, Canada, Spain, United States of America, France, Greece, Italy, New Zealand and Portugal. Additionally, for innovative drugs (Categories I and II), the proposed price must be based on studies that demonstrate efficacy and economic benefits. For medicines in other categories, launch prices are referenced to the domestic market. However, ATMPs are currently being classified as omitted cases because they do not fit into the categories provided for in legislation.

ACCESS TO THE ATMP MARKET IN BRAZIL

Access to health care in Brazil is provided by a public system, financed by the state through the Unified Health System (SUS), and by a private system named supplementary health care, implemented by a private law contract between health insurance providers and the consumer.

The guarantee to universal access to healthcare in Brazil, including comprehensive therapeutic assistance, is enshrined in the Constitution. However, for a medicine, including ATMPs, to be freely accessible, it must be

incorporated into the SUS through a favorable recommendation by the Conitec. The Commission carries out its assessment in accordance with Health Technology Assessment (HTA), considering clinical (efficacy, safety, and effectiveness) and economic (cost-effectiveness and budgetary impact) evidence(60). In 2022, the MoH adopted a cost-effectiveness threshold of one GDP per capita per quality-adjusted life year (QALY)(61).

When the right to health is not fulfilled, through the SUS or supplementary healthcare, the Brazilian population has turned to the courts for access to health goods and services(37), whose function is to guarantee the implementation of the fundamental rights guaranteed by the 1988 Federal Constitution. These shortcomings are relatively more common in access to medicines for rare and ultra-rare diseases, given that these are extraordinary situations that require highly specialized treatments and very high costs(62).

Furthermore, according to specific criteria and with Anvisa's prior approval, an experimental advanced therapy can be used outside of a clinical trial (and before its marketing authorization approval) through specific programs, such as expanded access (group of patients), compassionate use (specific patient) and post-study supply(63).

REFERENCES

1. ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 Dec 14;11:121–30.
2. Drago D, Foss-Campbell B, Wonnacott K, Barrett D, Ndu A. Global regulatory progress in delivering on the promise of gene therapies for unmet medical needs. Vol. 21, *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development.* Cell Press; 2021. p. 524–9.
3. Faulkner A, Poort L. Stretching and Challenging the Boundaries of Law: Varieties of Knowledge in Biotechnologies Regulation. *Minerva.* 2017 Jun 1;55(2):209–28.
4. Alliance for Regenerative Medicine. Sector Snapshot. Building a Next-Gen Workforce

- [Internet]. 2023. Available from: www.alliancerm.org/data
5. Medicines Agency E. Advanced therapy medicinal products approvals Extension of indication of authorised ATMPs Overview of product-related activities [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
 6. U.S. Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. 2023.
 7. PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of Approved Products. New Regenerative Medical Products [Internet]. 2023 [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approvedinformation/0002.html>
 8. Terapias Avançadas [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/sangue/terapias-avancadas>
 9. RENETA. Rede Nacional de Especialistas em Terapias Avançadas [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.reneta.org.br/>
 10. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
 11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Incorporação de medicamento para AME tipo I amplia tratamento de pacientes com a doença no SUS. [cited 2023 Oct 22]; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/incorporacao-demedicamento-para-ame-tipo-i-amplia-tratamento-de-pacientes-com-a-doenca-no-sus>
 12. NEWDIGS at Tufts Medical Center FoCUS Project. Vol. 87, Center for Biomedical System Design. 2023 [cited 2023 Nov 2]. Are Cell and Gene Therapy programs a better bet? Available from: <https://newdigs.tuftsmedicalcenter.org/wp-content/uploads/2023/10/NEWDIGS-Success-Rate-Comparison-2023F210v056.pdf>
 13. Alliance for Regenerative Medicine. Cell and Gene Therapy Sector Data [Internet]. 2023. Available from: <https://alliancerm.org>

14. Han D, Xu Z, Zhuang Y, Ye Z, Qian Q. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies. Vol. 12, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2021. p. 326–34.
15. Moody J, Milligan WD, St. Onge M, Goonewardene A, Rivers P. Cell and gene therapy: a snapshot of investor perspectives. *Cytotherapy*. 2021 Mar 1;23(3):256–60.
16. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Methodological Characteristics of Clinical Trials Supporting the Marketing Authorisation of Advanced Therapies in the European Union. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
17. Miranda RP, Takao MRM, Silva Junior JB da. Proposta de marco regulatório para os Produtos de Terapias Avançadas no Brasil. *Visa em Debate*. 2018;6(1):15–22.
18. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/4054235/do1-2018-02-22-resolucao-rdcn-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-4054231. 2018.
19. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 260, de 21 de dezembro de 2018. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. 2018.
20. Sachetti CG, Júnior AB, de Carvalho ACC, Angulo-Tuesta A, da Silva EN. Landscape of Brazilian research and development public funding in advanced therapies: lessons learned and a roadmap for middle-income economies. *Cytotherapy*. 2022 Nov 1;24(11):1158–65.
21. Pimenta C, Bettiol V, Alencar-Silva T, Franco OL, Pogue R, Carvalho JL, et al. Advanced Therapies and Regulatory Framework in Different Areas of the Globe: Past, Present, and Future. *Clin Ther*. 2021;43(5):e103–38.
22. Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, Elazaly H, Reinke P, Amini L. Advanced Therapy Medicinal Products' Translation in Europe: A Developers' Perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9(757647):1–8.
23. Salazar-Fontana LI. A Regulatory Risk-Based Approach to ATMP/CGT Development: Integrating Scientific Challenges With Current Regulatory Expectations. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 13;9.

24. Amorim KPC. Research ethics in the Brazilian CEP-CONEP system: Necessary reflections. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2019 Mar 1;24(3):1033–40.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Plano de Pesquisa Clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 2]. Available from:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf
26. Beattie S. Call for More Effective Regulation of Clinical Trials with Advanced Therapy Medicinal Products Consisting of or Containing Genetically Modified Organisms in the European Union. *Hum Gene Ther*. 2021 Oct 1;32(19–20):997–1003.
27. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ensaios Clínicos autorizados. Available from:
<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
28. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical Trials in Europe: Recent Trends in ATMP Development [Internet]. 2019. Available from:
www.alliancerm.org
29. Alia Olesti E, Nuevo Y, Guillen E, Bascuas J, Varea S, Saez-Peñataro J, et al. Academic challenges on ATMPs' development: a regulatory perspective. 2023; Available from:
<https://doi.org/10.22541/au.169323509.90988376/v1>
30. Gomes KLG, da Silva RE, da Silva JB, Bosio CGP, Novaes MRCC. Post-marketing authorisation safety and efficacy surveillance of advanced therapy medicinal products in Brazil, the European Union, the United States and Japan. *Cytotherapy*. 2023;
31. Tamra Lysaght, Megan Munsie, Adam Castricum, James H.P. Hui, Kyoshi Okada, Yoji Sato, et al. A roundtable on responsible innovation with autologous stem cells in Australia, Japan and Singapore. *Cytotherapy*. 2018 Sep 1;20(9):1103–9.
32. Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos - Sindusfarma. Grupo de Trabalho. Terapias Avançadas no Brasil. Agenda Propositiva.

[Internet]. Vol. Março. 2023. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/tera->

33. Awasthi R, Maier HJ, Zhang J, Lim S. Kymriah® (tisagenlecleucel)—An overview of the clinical development journey of the first approved CAR-T therapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1).

34. Hernandez I, Prasad V, Gellad WF. Total costs of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. Vol. 4, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018. p. 994–6.

35. Lyman GH, Nguyen A, Snyder S, Gitlin M, Chung KC. Economic Evaluation of Chimeric

Antigen Receptor T-Cell Therapy by Site of Care among Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2020;

36. Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. Vol. 24, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2019. p. 949–54.

37. Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. Vol. 23, *European Journal of Health Economics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 155–63.

38. Mazzucato M, Roy V. Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions. *Journal of Economic Policy Reform*. 2019 Apr 3;22(2):101–19.

39. Chi US, Wong H, Li D, Wang N, Gruber J, Conti RM, et al. Estimating the Financial Impact of Gene Therapy in the US. *National Bureau of Economic Research*. 2021;

40. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, Garrison L, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *European Journal of Health Economics*. 2020 Dec 1;21(9):1421–37.

41. Vianna D, Sachetti CG, Boaventura P. Risk Sharing Agreement: a pilot project in the Brazilian Unified Health System. *J Bras Econ Saúde*. 2022;14(Suppl.1):101–7.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação De Tecnologias No Sistema Único De Saúde. MS e Novartis firmam

compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME. 2022.

43. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Boas Práticas para Estudos de Dados do Mundo Real. Guia nº 64/2023-versão 1. 2023;

44. Catapult Cell And Gene Therapy. Healthcare system readiness for the adoption of advanced therapies: learnings from the introduction of CAR T cell therapies in the UK. Catapult Cell and Gene Therapy. 2021;

45. Advanced Therapy Treatment Centres. National Cell and Gene Therapy Vision for the UK. A recommended overview of the content of a national vision document. 2022 Mar.

46. Kamusheva M, Turcu-Stiolica A, Gierczyński J, Subtirelu MS, Czech M, Petrova G. Do Advanced Therapies Have a Future in the Low- and Middle-Income Countries - The Case of Bulgaria, Romania, and Poland. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.

47. Phillips LD, Bana E Costa CA. Transparent prioritisation, budgeting and resource allocation with multi-criteria decision analysis and decision conferencing. *Ann Oper Res*. 2007 Oct;154(1):51–68.

48. Schey C, Postma MJ, Krabbe PFM, Topachevskyi O, Volovyk A, Connolly M. Assessing the Preferences for Criteria in Multi-Criteria Decision Analysis in Treatments for Rare Diseases. *Front Public Health*. 2020 May 8;8.

49. McGuire F, Vijayasingham L, Vassall A, Small R, Webb D, Guthrie T, et al. Financing intersectoral action for health: A systematic review of co-financing models. *Global Health*. 2019 Dec 18;15(1).

50. The OECD DAC Blended Finance Guidance. 2021. Available from: https://www.oecdilibrary.org/development/the-oecd-dac-blended-finance-guidance_ded656b4-en

51. Lazonick W, Mazzucato M. The risk-reward nexus in the innovation-inequality relationship: Who takes the risks? Who gets the rewards? *Industrial and Corporate Change*. 2013;22(4):1093–128.

52. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 338, de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências.

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucaoda-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>. 2020.

53. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html. 1996.

54. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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. 2021.

55. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 508, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. 2021.

56. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 [Internet]. 2005 [cited 2023 Oct 22]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm

57. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 505, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. 2021.

58. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Conselho Nacional de Controle de Atividades Biológicas (CTNBio). Resolução Normativa Nº 32, de 15 de Junho de 2021. Dispõe sobre as normas para liberação comercial e monitoramento de animais e vegetais Geneticamente Modificados - OGM e seus derivados de origem vegetal e animal. [Internet]. [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://ctnbio.mctic.gov.br/resolucoes-normativas/>

[/asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-n%C2%BA-32-de-15de-junho-de-2021;jsessionid=010CD11CE2E2008F4F9E2C12B81B3294.columba](https://asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-n%C2%BA-32-de-15de-junho-de-2021;jsessionid=010CD11CE2E2008F4F9E2C12B81B3294.columba)

59. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Conselho de Ministros. Resolução CMED Nº 2, de 5 de Março de 2004. [Internet]. [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/air/arquivos/5517json-file-1/view>

60. Souza KA de O, Souza LEPF de. Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as racionalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. *Saúde em Debate*. 2018 Oct;42(spe2):48–60.

61. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022.

62. Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Lúcia V, Pepe E, Naci H. Terapias gênicas ultra-caras, interesses da indústria e o direito à saúde: o caso do onasemnogeno abeparvoveque no Brasil.

63. Silva Junior JB, Rodrigues e Silva AA, Melo FCC, Kumoto MC, Parca RM. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special Article: Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Nov 1;43:S68–77.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS NO BRASIL: DESAFIOS DA PESQUISA AO ACESSO

Pesquisador: Camile Giaretta Sachetti

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64064822.7.0000.0030

Instituição Proponente: Departamento de Saúde Coletiva

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.784.569

Apresentação do Projeto:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004071.pdf", postado em 24/11/2022:

"Desenho:

Desenho do estudo

Trata-se de pesquisa de natureza descritiva-analítica com abordagem metodológica predominantemente quantitativa, realizada por meio de questionário que busca identificar os desafios e oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas no SUS.

Planejamento amostral

Os participantes de pesquisa serão funcionários da alta administração (CEO, gerentes seniores, chefes de departamento ou diretores) de indústrias farmacêuticas nacionais e estrangeiras. As indústrias serão definidas por amostragem não probabilística do tipo intencional. As indústrias farmacêuticas estrangeiras serão selecionadas entre aquelas que detenham a autorização para comercialização de PTA nas seguintes agências regulatórias internacionais: Food and Drug Administration (FDA); European Medicines Agency (EMA); Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) que possuam sede/representação no Brasil. Para seleção das indústrias farmacêuticas nacionais públicas e privadas de base biotecnológica, serão consultados os sites

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

públicos das principais organizações de classe do segmento da indústria farmacêutica nacional, como Grupo FarmaBrasil, Sindusfarma, Alanac e PróGenéricos. Adicionalmente, será consultado o site da ANVISA. Dados públicos (site da empresa, listas de membros de associações públicas, listas de participação em conferências, LinkedIn e pesquisa no Google) serão usados para coletar os e-mails dos possíveis participantes da pesquisa. Destaca-se que os dados públicos coletados das empresas e de seus funcionários serão apenas para fins de seleção da amostra. Os nomes das empresas ou de seus funcionários (participantes da pesquisa) serão anonimizados em todas as etapas da pesquisa.

Coleta dos dados

A coleta de dados será realizada por meio de questionários virtuais autoadministrados pelos participantes da pesquisa. Os questionários em formato online (Google Forms®) contém questões fechadas e abertas divididas em Eixos relacionados à trajetória da pesquisa ao acesso dos PTA no SUS, incluindo Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento; Eixo 2: Comercialização; Eixo 3: Acesso. O conteúdo das questões difere entre aquelas consideradas empresas nacionais (ANEXO 1) e as empresas estrangeiras (ANEXO 2) e foram elaborados a partir de literatura científica e não científica disponível. Os convites aos possíveis participantes da pesquisa serão enviados individualmente por e-mail, a fim de não permitir a visualização dos dados de contato dos demais participantes. O texto do corpo do email informará os objetivos do estudo e encaminhará o link para acessar automaticamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 3) e o questionário para coleta dos dados da pesquisa. O e-mail esclarecerá aos participantes que o questionário somente deverá ser preenchido após a expressa concordância do consentimento para participar da pesquisa. O TCLE e o questionário foram elaborados por meio do formulário do Google Forms®. O aceite para participação na pesquisa será dado ao final da leitura do TCLE, por meio da seleção da opção “Declaro que concordo em participar da pesquisa”. Será possível e recomendado aos participantes de pesquisa realizar o download da cópia do TCLE, que estará assinada pelo pesquisador principal. Será garantido ao participante de pesquisa o direito de acesso ao teor do conteúdo do questionário (tópicos que serão abordados) antes de responder as perguntas, para uma tomada de decisão informada. Uma vez concluída a coleta de dados, será realizado o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem".”

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

“Resumo:

Introdução: os recentes avanços da pesquisa biomédica e da biotecnologia promoveram o desenvolvimento de terapias personalizadas para uso humano. Embora os Produtos de Terapias Avançadas (PTA) estejam revolucionando a forma de tratar as doenças, eles representam a categoria mais desafiadora de novos produtos farmacêuticos, seja pelo seu complexo desenvolvimento quanto pelos altos preços. Portanto, promover acesso a essas terapias tornou-se um grande desafio para os governos e para as indústrias, sobretudo em países com sistemas de saúde de acesso universal. No Brasil, a recente consolidação do marco regulatório para autorização de registro sanitário dos PTA vem impulsionando a comercialização desses produtos por empresas farmacêuticas estrangeiras. **Objetivo:** Identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos PTA no cenário nacional, a partir da perspectiva das indústrias farmacêuticas nacionais e estrangeiras. **Método:** Será desenvolvido uma pesquisa de natureza descritiva-analítica com abordagem metodológica predominantemente quantitativa. O instrumento de coleta dos dados será um questionário virtual a ser respondido por funcionários (participantes da pesquisa) de indústrias farmacêuticas nacionais e estrangeiras pré-selecionadas. As indústrias serão definidas por amostragem não probabilística do tipo intencional. Os questionários em formato online (Google Forms®) contém questões fechadas e abertas divididas em Eixos relacionados à trajetória da pesquisa ao acesso dos PTA no SUS, incluindo Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento; Eixo 2: Comercialização; Eixo 3: Acesso. Para a análise estatística será realizada a distribuição de frequência simples das variáveis definidas no roteiro do questionário. **Resultados esperados:** Considerando o grande número de PTA que poderá chegar ao mercado brasileiro nos próximos anos, bem como o cenário de agravamento da dependência tecnológica e produtiva, o presente projeto permitirá gerar informações inéditas e originais que podem subsidiar a tomada de decisão, sobretudo no contexto do Sistema Único de Saúde.”

“Hipótese:

Os Produtos de Terapias Avançadas representam a categoria mais desafiadora de novos produtos farmacêuticos e, neste sentido, há inúmeros desafios a serem superados no cenário nacional, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).”

“Metodologia Proposta:

Trata-se de pesquisa de natureza descritiva-analítica com abordagem metodológica predominantemente quantitativa, realizada por meio de questionário que busca identificar os

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

desafios e oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas no SUS.

A coleta de dados será realizada por meio de questionários virtuais autoadministrados pelos participantes da pesquisa. Os questionários em formato online (Google Forms®) contém questões fechadas e abertas divididas em Eixos relacionados à trajetória da pesquisa ao acesso dos PTA no SUS, incluindo Eixo 1 – Pesquisa e Desenvolvimento; Eixo 2: Comercialização; Eixo 3: Acesso. O conteúdo das questões difere entre aquelas consideradas empresas nacionais (ANEXO 1) e as empresas estrangeiras (ANEXO 2) e foram elaborados a partir de literatura científica e não científica disponível. Os convites aos possíveis participantes da pesquisa serão enviados individualmente por e-mail, a fim de não permitir a visualização dos dados de contato dos demais participantes. O texto do corpo do e-mail informará os objetivos do estudo e encaminhará o link para acessar automaticamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 3) e o questionário para coleta dos dados da pesquisa. O e-mail esclarecerá aos participantes que o questionário somente deverá ser preenchido após a expressa concordância do consentimento para participar da pesquisa. O TCLE e o questionário foram elaborados por meio do formulário do Google Forms®. O aceite para participação na pesquisa será dado ao final da leitura do TCLE, por meio da seleção da opção “Declaro que concordo em participar da pesquisa”. Será possível e recomendado aos participantes de pesquisa realizar o download da cópia do TCLE, que estará assinada pelo pesquisador principal. Será garantido ao participante de pesquisa o direito de acesso ao teor do conteúdo do questionário (tópicos que serão abordados) antes de responder as perguntas, para uma tomada de decisão informada. Uma vez concluída a coleta de dados, será realizado o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". Importante mencionar que, para além das garantias e direitos previstos nas Resoluções CNS nº 466 de 2012 e CNS nº 510 de 2016, a coleta de dados no formato virtual seguirá as ORIENTAÇÕES PARA PROCEDIMENTOS EM PESQUISAS COM QUALQUER ETAPA EM AMBIENTE VIRTUAL, publicado pela CONEP em 24 de fevereiro de 2021.”

“Critérios de inclusão:

Os participantes de pesquisa serão funcionários da alta administração (CEO, gerentes seniores, chefes de departamento ou diretores) de indústrias farmacêuticas nacionais e estrangeiras. As indústrias serão definidas por amostragem não probabilística do tipo intencional. As indústrias farmacêuticas estrangeiras serão selecionadas entre aquelas que detenham a autorização para

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

comercialização de PTA nas seguintes agências regulatórias internacionais: Food and Drug Administration (FDA); European Medicines Agency (EMA); Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) que possuam sede/representação no Brasil. Para seleção das indústrias farmacêuticas nacionais públicas e privadas de base biotecnológica, serão consultados os sites públicos das principais organizações de classe do segmento da indústria farmacêutica nacional, como Grupo FarmaBrasil, Sindusfarma, Alanac e PróGenéricos. Adicionalmente, será consultado o site da ANVISA. Dados públicos (site da empresa, listas de membros de associações públicas, listas de participação em conferências, LinkedIn e pesquisa no Google) serão usados para coletar os e-mails dos possíveis participantes da pesquisa. Destaca-se que os dados públicos coletados das empresas e de seus funcionários serão apenas para fins de seleção da amostra. Os nomes das empresas ou de seus funcionários (participantes da pesquisa) serão anonimizados em todas as etapas da pesquisa.”

“Desfecho Primário:

Desafios e oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos PTA no contexto brasileiro, em especial no SUS.”

“Tamanho da Amostra no Brasil: 20”

“Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc): Não”

Objetivo da Pesquisa:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004071.pdf", postado em 24/11/2022:

“Objetivo Primário:

Identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas (PTA) no cenário nacional, a partir da perspectiva das indústrias de capital nacional e estrangeiro.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004071.pdf", postado em 24/11/2022:

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

“Riscos:

Destaca-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve riscos (Resolução 466/2012) e, portanto, os participantes serão informados dos riscos decorrentes de sua participação na pesquisa, entre elas: constrangimento ou cansaço ao responder as perguntas; interferência na sua rotina; quebra de sigilo da identidade; divulgação de dados confidenciais, etc. Entretanto, serão tomadas todas as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Será assegurado aos participantes de pesquisa que todas as informações e sua identidade serão mantidas em sigilo e que todas as ações para evitar o vazamento de dados serão realizadas. Reitera-se que os nomes dos participantes de pesquisa não serão registrados nos formulários, a fim de manter o anonimato.

Benefícios:

Os benefícios da participação na presente pesquisa incluem elevada possibilidade de gerar conhecimento para identificar os desafios e as oportunidades na trajetória da pesquisa ao acesso aos Produtos de Terapias Avançadas (PTA) no contexto brasileiro, e permitirá gerar informações inéditas e originais que podem subsidiar a tomada de decisão, sobretudo ao se considerar o Sistema Único de Saúde (SUS). Os PTA prometem curar doenças órfãs e necessidades médicas não atendidas, entretanto, devido aos altos custos, representam a categoria mais desafiadora de novos produtos farmacêuticos, que podem chegar a US\$ 2,8 milhões por tratamento. Portanto, promover acesso a essas terapias tornou-se um grande desafio, principalmente em países de baixa e média renda e com sistemas de saúde de acesso universal.”

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de tese do Doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília de Camile Giaretta Sachetti, sob a orientação do Prof. Everton Nunes da Silva e co-orientação do Prof. Dr. Antonio Carlos Campos de Carvalho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A pesquisa será realizada por meio de aplicação de questionários virtuais autoadministrados com 20 participantes, funcionários da alta administração (CEO, gerentes seniores, chefes de departamento ou diretores) de indústrias farmacêuticas nacionais e estrangeiras.

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

Um documento de TCLE foi anexado a Plataforma Brasil, conforme modelo CEP/FS-UnB, bem como os instrumentos de coleta de dados, conforme documentos "ANEXO_1_Roteiro_da_entrevista_empresa_nacional.pdf" e "ANEXO_2_Roteiro_da_entrevista_empresa_estrangeira.pdf", postados em 24/11/2022, e instruções de convite ao participante "ANEXO_EMAIL_CONVITE_PARTICIPANTES.docx", postados em 17/11/2022.

Trata-se de financiamento próprio e com previsão de gastos de R\$ 4.200,00, incluindo gastos com notebook e assinatura banda larga (internet), conforme documento em versão editável "ANEXO_5_ORCAMENTO.docx", postado em 17/11/2022.

Pelo cronograma, o projeto será executado em 30 meses com início previsto para a coleta de dados em dezembro de 2022 e finalização do projeto em julho/2023, conforme documento em versão não editável "ANEXO_4_CRONOGRAMA.docx", postado em 17/11/2022.

Os currículos da doutoranda, orientador e outro professor colaborador foram anexados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos acrescentados ao processo e analisados para emissão deste parecer:

1 - Informações Básicas do Projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004071.pdf", postado em 24/11/2022.

2 - Carta de Respostas às Pendências apontadas pelo CEP, informando as respostas do pesquisador às pendências apontadas pelo CEP. Versão editável "CARTA_DE_RESPOSTAS_AS_PENDENCIAS_APONTADAS_PELO_CEP_5_773_790.doc", postado em 24/11/2022.

3 – OUTROS - Instrumentos a serem aplicados em versão não editável "ANEXO_2_Roteiro_da_entrevista_empresa_estrangeira.pdf" e "ANEXO_1_Roteiro_da_entrevista_empresa_nacional.pdf", postados em 24/11/2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplicam.

Recomendações:

Não se aplicam.

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 5.755.022 e 5.773.790:

1. Conforme cronograma, a coleta de dados está prevista para iniciar em novembro de 2022. Solicita-se atualizar o cronograma prevendo o início da pesquisa para período posterior à aprovação pelo CEP.

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável aguardar a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa (Res. CNS 466/2012, item XI.2.a). Tal modificação deverá ser realizada no documento referente ao cronograma bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

RESPOSTA: "O cronograma foi atualizado indicando que o início da pesquisa ocorrerá somente após aprovação do CEP. O novo cronograma encontra-se anexado a Plataforma Brasil com nome de arquivo em word "Cronograma" e foi alterado no Projeto Básico da Plataforma Brasil."

ANÁLISE: O cronograma foi atualizado, com início previsto para a coleta de dados em dezembro de 2022, conforme documento em versão não editável "ANEXO_4_CRONOGRAMA.docx", postado em 17/11/2022, bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Solicita-se adequar os critérios de exclusão. Para o participante de pesquisa ser excluído, ele deverá ter sido primeiramente incluído. Os critérios de exclusão não se tratam de uma negativa dos critérios de inclusão. Tal modificação deverá ser realizada no projeto detalhado bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

RESPOSTA: "Não há critérios de exclusão, portanto, o Item "critérios de exclusão" da Plataforma Brasil foi alterado."

ANÁLISE: Os critérios de exclusão foram removidos do Projeto Básico da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Como os Termos de Concordância das Instituições Coparticipantes não foram apresentados, solicita-se:

3.1 Alteração do método de coleta de dados para anonimização completa dos participantes, substituindo a etapa de entrevistas por outro método de coleta;

RESPOSTA: "O Método do projeto foi alterado. Os dados serão coletados por questionário autoadministrado, sendo (1) questionário para participantes de pesquisa oriundos de indústrias

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

nacionais, e 2) questionário específico para participantes de pesquisa oriundos de indústrias estrangeiras).

O conteúdo dos questionários foi reelaborado somente para esclarecer as perguntas, tendo em vista que serão questionários preenchidos pelos próprios participantes de pesquisa. Os participantes serão completamente anonimizados em todas as etapas da pesquisa. Ver novo Método nas páginas 27 a 30 do Projeto Básico e no campo "Metodologia Proposta" da Plataforma Brasil."

ANÁLISE: O método do projeto foi alterado e os dados serão coletados por questionário autoadministrado como descrito nas páginas 27 a 30 do projeto detalhado, conforme documento "PROJETO_CEP__16_11_2022.docx", postado em 17/11/2022, bem como no campo Metodologia Proposta do Projeto Básico da Plataforma Brasil."

PENDÊNCIA ATENDIDA

3.2 Remoção do Termo de Cessão de Uso de Imagem e/ou som de voz para fins científicos e acadêmicos da Plataforma Brasil;

RESPOSTA: "O Termo de Cessão de Uso de Imagem e/ou som de voz para fins científicos e acadêmicos foi completamente removido."

ANÁLISE: O Termo de Cessão de Uso de Imagem e/ou som de voz para fins científicos e acadêmicos foi removido da Plataforma Brasil, bem como as informações referentes a este termo.

PENDÊNCIA ATENDIDA

3.3 Adequação do texto referente ao novo método a ser aplicado, incluindo a remoção da fase de entrevista e aplicação do Termo de Cessão de Uso de Imagem e/ou som de voz para fins científicos e acadêmicos da Plataforma Brasil. Tal modificação deverá ser realizada no projeto detalhado, no TCLE e no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

RESPOSTA: "O Método do projeto foi reelaborado (ver páginas 27 a 30 do Projeto Básico e no campo "Metodologia Proposta" da Plataforma Brasil). Foi retirada a fase da entrevista e substituída por questionário autoadministrado. O Termo de Cessão de Uso de Imagem e/ou som de voz para fins científicos e acadêmicos foi excluído por completo."

ANÁLISE: O método do projeto foi alterado e os dados serão coletados por questionário autoadministrado como descrito nas páginas 27 a 30 do projeto detalhado, conforme documento "PROJETO_CEP__16_11_2022.docx", postado em 17/11/2022, bem como no campo Metodologia Proposta do Projeto Básico da Plataforma Brasil."

PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

PENDÊNCIA:

4. Solicita-se incluir, no início do questionário, a indagação de se o cargo do participante permite o fornecimento das informações solicitadas pela pesquisa sem que haja prejuízo pessoal ou institucional. Caso a resposta seja negativa, que o recrutado não possa prosseguir no preenchimento do questionário.

RESPOSTA: "Conforme solicitado, foi incluído nos questionários a seguinte pergunta "Seu cargo na empresa permite o fornecimento das informações solicitadas pela pesquisa sem que haja prejuízo pessoal e institucional?". A pergunta encontra-se inserida após o TCLE. Se a resposta for SIM, o participante de pesquisa será direcionado para o próxima Seção. Caso a resposta seja NÃO o questionário será finalizado, não podendo prosseguir com as respostas."

ANÁLISE: A pergunta foi incluída no início dos questionários da pesquisa, conforme documentos "ANEXO_1_Roteiro_da_entrevista_empresa_nacional.pdf" e "ANEXO_2_Roteiro_da_entrevista_empresa_estrangeira.pdf", postados em 24/11/2022.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as Pendências foram atendidas. Não foram observados óbices éticos. Protocolo de pesquisa em conformidade com as Resolução CNS 466/2012, 510/2016 e complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme a Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis devem apresentar relatórios parciais semestrais, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa; e um relatório final do projeto de pesquisa, após a conclusão da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-----------------------------|----------|
| Outros | CARTA_DE_RESPOSTAS_AS_PENDENCIAS_APONTADAS_PELO_CEP_5_773_790.doc | 24/11/2022 11:21:17 | Bruna Carvalho Fernandes | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004071.pdf | 24/11/2022 10:58:09 | | Aceito |

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



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.784.569

| | | | | |
|--|---|------------------------|-----------------------------|--------|
| Parecer Anterior | ANEXO_2_Roteiro_da_entrevista_empr esa_estrangeira.pdf | 24/11/2022 10:56:01 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Outros | ANEXO_1_Roteiro_da_entrevista_empr esa_nacional.pdf | 24/11/2022 10:55:29 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_CEP__16_11_2022.docx | 17/11/2022 14:02:17 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Outros | ANEXO_EMAIL_CONVITE_PARTICIPA NTES.docx | 17/11/2022 14:00:36 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | CARTA_DE_RESPOSTAS_AS_PENDE NCIAS_APONTADAS_PELo CEP.doc | 17/11/2022 10:58:19 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Orçamento | ANEXO_5_ORCAMENTO.docx | 17/11/2022 07:19:35 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Cronograma | ANEXO_4_CRONOGRAMA.docx | 17/11/2022 07:16:09 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | ANEXO_3_TCLE.docx | 16/11/2022 20:06:51 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Outros | termodeconcordanciaword.docx | 10/10/2022 12:39:56 | Bruna Carvalho Fernandes | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CVACCC.pdf | 07/10/2022 17:20:50 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CVEverton.pdf | 07/10/2022 17:20:31 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CVCamile.pdf | 07/10/2022 17:16:47 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Outros | termodeconcordancia.jpg | 07/10/2022 16:21:44 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | cartaencaminhprojeto27092022.doc x | 27/09/2022 19:51:51 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | termoresponsabilidade27092022.do c | 27/09/2022 19:43:42 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | termoderesponsabilidade27092022.pdf | 27/09/2022 17:51:30 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | cartadeencaminhamento.pdf | 27/09/2022 14:57:43 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 27/09/2022 14:56:31 | Camile Giaretta Sachetti | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

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



Continuação do Parecer: 5.784.569

Não

BRASILIA, 29 de Novembro de 2022

Assinado por:
Cristiane Tomaz Rocha
(Coordenador(a))

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