



**SUPERVISÃO**

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
LUCIENE FONTES SCLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

**ELABORAÇÃO**

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/INCA e  
CONSULTORA TÉCNICA DGITIS/SCTIE/MS

**REVISÃO INTERNA**

LAIS LESSA NEIVA PANTUZZA – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

**REVISÃO EXTERNA**

EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP  
MAURÍCIO GOMES PEREIRA – FS/UNB

**PROJETO GRÁFICO**

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

**CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502**

E-MAIL: [MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR](mailto:MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR)

SITE: [HTTP://CONITEC.GOV.BR](http://CONITEC.GOV.BR)

## SUMÁRIO

Apresentação.....	4
1. INTRODUÇÃO .....	5
2. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	7
3. HISTÓRICO DE DESENVOLVIMENTO DOS PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA .....	8
4. CARACTERÍSTICAS DAS TERAPIAS AVANÇADAS .....	10
Agente Terapêutico .....	10
Vetores de entrega.....	11
Técnicas de Edição Gênica.....	12
Segurança.....	13
5. PROCESSO REGULATÓRIO.....	14
Marco regulatório para os medicamentos de terapia avançada .....	14
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	14
EMA – European Medicines Agency .....	16
FDA – Food and Drug Administration.....	17
6. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DAS TERAPIAS AVANÇADAS .....	19
7. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA.....	21
Registrados para comercialização no Brasil.....	21
A) Oligonucleotídeo anti-sentido .....	21
B) Pequeno ácido ribonucleico de interferência .....	23
C) Terapia gênica baseada em vetor viral.....	24
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
REFERÊNCIAS .....	32

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes (em fase III ou superior de pesquisa clínica) da classe de produtos de terapia avançada. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## 1. INTRODUÇÃO

Desde o sequenciamento completo do genoma humano, há mais de vinte anos, diversas descobertas e avanços têm sido realizados nas áreas de biologia e medicina para o tratamento das doenças<sup>1,2</sup>. Nesse sentido, as técnicas de manipulação e edição genética contribuíram para o desenvolvimento de uma nova classe de produtos que representa uma estratégia inovadora<sup>1</sup>. A expectativa de curar ou moderar as consequências de doenças genéticas, principalmente nos casos de doenças raras, autoimunes e câncer, é uma esperança, uma vez que a identificação dos genes responsáveis permite que o tratamento seja alvo direcionado<sup>3</sup>. Assim, o potencial das terapias avançadas adiciona uma oportunidade de melhoria importante no status de saúde e qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores<sup>4</sup>.

Os produtos de terapia avançada fazem parte de uma classe de produtos biológicos que utilizam células e genes para o tratamento de doenças. O termo compreende três categorias específicas de produtos: terapia celular avançada, engenharia tecidual e terapia gênica<sup>4,5</sup>.

A terapia celular avançada é um produto biológico constituído por células humanas com finalidade terapêutica, preventiva ou diagnóstica. Seu uso pode ser autólogo (no mesmo indivíduo) ou alogênico (entre indivíduos), após manipulação extensa das células, ou seja, com alteração de suas características biológicas, dentre as quais se incluem estado de diferenciação e ativação, potencial de proliferação e atividade metabólica. O produto de engenharia tecidual, também conhecido como terapia regenerativa, é um produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos, que tem potencial de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido lesado. Esses produtos podem ser utilizados por vezes com ou sem um suporte estrutural constituído por material biológico biocompatível, como por exemplo membranas de colágeno<sup>5</sup>. Completando a categoria de produtos de terapia avançada, se encontra a terapia gênica, conceituada como um produto biológico cujo componente ativo é um ácido nucléico recombinante que tem a capacidade de regular, reparar, substituir,

adicionar ou deletar uma sequência gênica ou modificar a expressão de um gene, com a finalidade terapêutica, preventiva ou diagnóstica<sup>5</sup>.

Apesar do caráter inovador e transformador dos produtos de terapia avançada, existe um desafio para a tomada de decisão e a avaliação da tecnologia em saúde. Isso porque os dados de eficácia clínica são limitados e de baixa robustez devido as características dos desenhos de estudo, pequeno número de pacientes, além das incertezas sobre a durabilidade do efeito e a segurança em longo prazo<sup>4,6</sup>. Além disso, os produtos apresentam preços elevados, o que representam um grande impacto para a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Nesse contexto de crescente desenvolvimento e lançamento

de produtos de terapia avançada no mercado, o objetivo deste informe é identificar tecnologias novas e emergentes de terapia avançada em fase III ou superior de ensaio clínico, apresentando informações sobre os mecanismos de ação, tipos de terapia e data estimada de finalização dos ensaios clínicos em desenvolvimento. Embora algumas tecnologias não sejam classificadas tecnicamente como terapias avançadas (por não conter um ácido nucléico recombinante ou células geneticamente modificadas como componente ativo) o seu desenvolvimento e mecanismo de ação é baseado na compreensão das bases moleculares da doença alvo, como os produtos contendo oligonucleotídeos anti-sentido ou RNA de interferência. Portanto, essas tecnologias também serão consideradas neste informe.

## 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os medicamentos classificados como terapia avançada ou de edição gênica novos ou emergentes foram localizados na base Cortellis, com o termo “Advanced Therapy Medicinal Products”. Além disso, foram pesquisadas as bases MEDLINE® (via Pubmed) e Google Acadêmico, para identificação das evidências sobre o desenvolvimento da terapia avançada e as tecnologias em ensaios clínicos em andamento. A busca foi realizada com os termos: “Advanced Therapy Medicinal Products”, “cell therapy”,

“gene therapy” e “RNA vaccine”. Os nomes dos medicamentos identificados foram buscados na base de dados eletrônica [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) a fim de atualização das pesquisas em andamento. O status regulatório das tecnologias foram pesquisadas nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency*.

As buscas foram realizadas entre os meses de setembro e outubro de 2020.

### 3. HISTÓRICO DE DESENVOLVIMENTO DOS PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA

Os primórdios do desenvolvimento da terapia avançada se iniciaram na década de 1940, com o desenvolvimento da genética e a descoberta da composição química e propriedades do material genético<sup>3</sup>. Mais precisamente, em meados de 1960, iniciou-se as pesquisas sobre a utilização de vírus para transferir genes com o objetivo de curar doenças genéticas<sup>7</sup>, o que foi de fato ocorrer somente na década de 1970, com a criação da tecnologia do DNA recombinante por Paul Berg<sup>8,9</sup>. No final da década de 1970 e início de 1980, foram iniciadas pesquisas sobre clonagem e transferência de genes de mamíferos utilizando vetores virais, estimulando, dessa forma, o desenvolvimento da terapia gênica em humanos<sup>10,11</sup>.

Assim, os avanços que ocorreram ao longo do tempo proporcionaram um acumulado de conhecimento sobre técnicas de manipulação genética, como a CRISPR – Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Espaçadas e a CAR-T – Terapia de

células T com Receptor de Antígeno Quimérico.

A terapia celular também teve grandes avanços no tratamento de várias doenças, principalmente através do uso de células-tronco. Além disso, a combinação das terapias gênica e celular abriu novas oportunidades de melhoria para os medicamentos de terapia avançada<sup>12</sup>.

Inicialmente, a possibilidade de utilizar terapia gênica como tratamento foi inspirada nas doenças causadas por mutação em um único gene, conhecidas como doenças monogênicas. Assim, a substituição ou inativação do gene disfuncional pela cópia do gene terapêutico modificaria o curso da doença<sup>13,14</sup>.

Entretanto, essa não é sua única aplicação atualmente. Doenças complexas, cuja causa primária ainda não é conhecida, têm sido alvo de pesquisas com terapia celular e gênica, como no câncer por exemplo, que é a doença com maior número de ensaios clínicos em andamento com terapias avançadas<sup>15</sup>.

A partir da introdução de células geneticamente modificadas, pode-se reduzir ou evitar a progressão da doença, como um tratamento indireto, ao ativar mecanismos de defesa naturais

do organismo, estimulando sistemas de reparo, indução de morte celular, entre outros, ou pela estimulação de produção de moléculas de interesse terapêutico<sup>3,13,16</sup>.

## 4. CARACTERÍSTICAS DAS TERAPIAS AVANÇADAS

O princípio básico das terapias avançadas envolve a manipulação de genes, células ou tecidos para serem administrados ao paciente. Existem dois protagonistas principais para o sucesso da terapia avançada: o componente ativo terapêutico e o veículo que entrega a célula. O componente ativo é o gene de interesse ou transgene, que pode ser transportado até a célula alvo por meio de veículos conhecidos como vetores<sup>13</sup>.

Duas abordagens distintas de manipulação e entrega do material genético podem ser utilizadas: in vivo ou ex vivo. Na abordagem in vivo, o material genético é administrado diretamente ao paciente, e a entrada na célula alvo ocorre por meio de diferentes vetores virais ou não virais. A abordagem ex vivo é feita na terapia gênica baseada em célula. Nessa técnica, um tipo de célula específica é retirada do corpo do paciente e, posteriormente, passa por um processo de manipulação genética mediada por vetores em que o transgene é inserido na célula e, após expansão em laboratório, retorna ao paciente<sup>13,14</sup>. É importante ressaltar que as células autólo-

gas isoladas de um paciente, após serem geneticamente modificadas, são usadas para tratar somente esse mesmo paciente<sup>14</sup>.

### AGENTE TERAPÊUTICO

A aplicação das terapias pode ser classificada em quatro estratégias: terapia de substituição gênica para doenças monogênicas; adição de genes para doenças complexas e infecciosas; alteração da expressão gênica direcionada ao RNA; e edição gênica para introduzir mudanças direcionadas no genoma do hospedeiro<sup>16</sup>. O quadro 1 apresenta exemplos para essas quatro estratégias.

Diferentes produtos podem ser utilizados nas quatro estratégias. Os nucleotídeos sintéticos pequenos, por exemplo, representam as terapias baseadas em oligonucleotídeos anti-senso ou anti-sentido e interferência no RNA (RNAi). Ambas são fitas sintéticas de nucleotídeos que se ligam ao RNA alvo por meio do emparelhamento de bases Watson-Crick e causam uma modulação negativa da expressão de proteína<sup>17</sup>.

Quadro 1: Exemplos de medicamentos registrados e em desenvolvimento entre as estratégias de terapia de edição gênica.

Abordagem da Terapia Gênica	Indicação	Medicamento	Mecanismo
Terapia de substituição gênica para doenças monogênicas	Deficiência de lipoproteína lipase	Glybera (alipogene tiparovec)	Substituição do gene LPL
	Amaurose congênita de Leber	Luxturna (voretigeno neparoveque)	Substituição do gene RPE65
Adição de genes para doenças complexas	Alguns tipos de leucemia e linfoma	Kymriah (tisagenlecleucel)	Linfócitos CAR-T
Alteração da expressão gênica direcionada ao RNA	Porfiria hepática	Givlaari (givosiran)	siRNA projetado para bloquear a expressão de ALAS1
	Hiperlipoproteinemia tipo I; Lipodistrofia	Waylivra (volanesorsen)	Oligonucleotídeo anti-sentido inibidor do RNA mensageiro para a apolipoproteína C3
Edição gênica para introduzir mudanças direcionadas no genoma do hospedeiro	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)	NCT01252641 (sem resultados publicados ou atualização no <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> desde setembro de 2019)	Células T autólogas geneticamente modificadas pelas nucleases de dedo de zinco para serem resistentes à infecção, removendo o gene CCR5 da superfície da célula T CD4 + onde o HIV entra na célula

Elaboração própria.

Legenda – LPL: lipoproteína lipase; RPE65: epitélio pigmentado retiniano humano de 65 kDa; CAR-T: receptor de antígeno quimérico de células T; siRNA: ácido ribonucleotídico interferente pequeno; ALAS1: ácido aminolevulínico sintase 1; CCR5: receptor de quimiocina tipo 5.

## VETORES DE ENTREGA

O sucesso da terapia depende da ferramenta de edição gênica utilizada e da entrega eficiente do material genético (na forma de DNA, RNA ou oligonucleotídeos) à célula

alvo<sup>12</sup>. Os métodos de transferência gênicas são geralmente divididos em três categorias<sup>13,16,17</sup>:

- a. métodos físicos: onde o transgene é introduzido na célula de maneira mecânica.

- b. métodos químicos: quando o vetor é uma substância de origem química.
- c. métodos biológicos: quando são utilizados organismos que naturalmente possuem a capacidade de transferir material genético, como vírus e bactéria.

O método de transferência deve ser escolhido de acordo com características da patologia, da célula ou tecido alvo, do tempo de expressão, tamanho e tipo de transgene a ser entregue.

Uma das categorias com maior eficiência atualmente é o método biológico com o uso de vírus. Nesse tipo de vetor, os vírus são atenuados e incapazes de causar qualquer quadro patológico, mas mantêm a capacidade de entrar nas células. Entre eles, os mais utilizados são lentivírus, retrovírus, herpesvírus, adenovírus e vírus adeno-associado<sup>16,17</sup>. Os vírus utilizados variam de acordo com a capacidade de empacotamento, especificidade do hospedeiro, perfil de integração de genes e sobre a indução de resposta imune, particularmente quando administrações repetidas são necessárias. O lentivírus, por exemplo, pode causar mutagenese. Em contraste, o adenovírus e o vírus adeno-associado entregam o material genético para a célula-alvo e não são incorporados ao DNA do genoma do hospedeiro, nem desencadeiam uma resposta inata robusta. O vírus adeno-associado tem se

tornado promissor para as terapias gênicas em doenças neurológicas, devido seu maior tropismo pelas células do tecido nervoso<sup>10,16,17</sup>.

## TÉCNICAS DE EDIÇÃO GÊNICA

Em síntese, as plataformas de edição gênica atualmente utilizadas podem ser divididas em dois grupos principais: endonucleases específicas e endonucleases não específicas. Existem quatro principais tipos de plataformas de endonucleases específicas: Meganucleases (MGNs), Nuclease Efetora Semelhante à Ativadores de Transcrição (*transcription activator-like effector nucleases – TALENs*), Nuclease de Dedo de Zinco (*zinc finger nucleases – ZFNs*) e Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas associada à proteína Cas 9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Regions – CRISPR-Cas9*). As principais plataformas não específicas utilizam vetores de vírus adeno-associados e oligonucleotídeos<sup>12</sup>.

Para a manipulação de células imunes, existe a terapia celular CAR-T – *chimeric antigen receptor T*, que tem se mostrado promissora no momento na área oncológica. Essa terapia é autóloga, ou seja, específica de um paciente em que seus linfócitos T são retirados e passam por um processo de modificação genética para expressar o receptor de antígeno qui-

mérico, conferindo assim uma especificidade as células do tumor<sup>18,19</sup>.

## SEGURANÇA

Considerando que são produtos de uma terapia nova, ainda não utilizada em longos períodos, há uma grande preocupação com o uso de terapias avançadas que fazem edição gênica em relação à possibilidade de introdução de alterações indesejadas fora do alvo causando mutagênese<sup>12</sup>.

Outro ponto crítico, é a estimulação intensa do sistema imune devido à introdução de terapias celulares que podem ativar uma alta liberação de citocinas<sup>3,18</sup>. Nesse sentido, alguns

produtos indicam o uso de corticosteroides juntamente com as terapias avançadas para reduzir a imunogenicidade<sup>20</sup>. Essa reação imune, além de trazer prejuízo para o paciente, causa a inativação do vetor, impedindo que ele atinja seu alvo<sup>3</sup>.

Por se tratar de uma classe de tecnologias novas, o registro dos produtos é condicionado a apresentação de dados de monitoramento pós-registro de estudos clínicos e não clínicos, e de dados de comercialização do produto em outros países, além de um plano de gerenciamento de risco do produto<sup>5</sup>. Com esses estudos em longo prazo, as incertezas sobre essas questões de segurança poderão ser melhor estudadas e compreendidas.

## 5. PROCESSO REGULATÓRIO

### MARCO REGULATÓRIO PARA OS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA

Tanto as pesquisas quanto o desenvolvimento de tecnologias de terapias avançadas aumentaram ao longo dos últimos anos, trazendo um desafio para o setor regulatório no mundo inteiro. Por se tratar de uma nova classe de terapias, o modelo tradicional de avaliação estabelecido pelas agências regulatórias, que utiliza desenhos de pesquisa com maior robustez, teve que ser atualizado para atender às suas peculiaridades. Assim, tem sido observado em paralelo o desenvolvimento de regulação específica para essa classe de terapias, de forma a garantir seu desenvolvimento ao mesmo tempo que proporciona o estabelecimento da segurança e proteção à saúde humana<sup>21</sup>.

Os produtos de terapias avançadas diferem quanto à nomenclatura estabelecida entre as principais agências regulatórias, tendo o Brasil seguido aquela utilizada pela comunidade europeia. Nos Estados Unidos da América (EUA), é defini-

do como *Cellular and Gene Therapy Products (CGTPs)*; na Europa é definido por *Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)*, e no Japão é definido como *Regenerative Medicinal Products*.

A seguir, são apresentadas as características regulatórias para o registro de comercialização da classe de terapia avançada nas agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency*.

### ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

No Brasil, o processo de discussão sobre o desenvolvimento de produtos de terapia avançada vem sendo feito há alguns anos, culminando em 2018 com a publicação pela Anvisa de duas resoluções sobre o tema: a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 214/2018<sup>22</sup> e a RDC nº 260/2018<sup>23</sup>. A RDC 214/2018 definiu as boas práticas em células humanas, estabelecendo critérios mínimos para a fabricação de produtos com essa característica. A

RDC no 260/2018 definiu as regras para a realização de ensaios clínicos no país com os produtos de terapia avançada.

Com a finalidade de auxiliar a Anvisa na regulação e avaliação dos produtos de terapia avançada, a Portaria nº 1.731/2016<sup>24</sup> criou a Câmara Técnica de Terapias Avançadas (CAT). Entre as competências dessa câmara estão a definição de critérios técnico-sanitários para avaliação de ensaios clínicos, de segurança e eficácia de produtos de terapias avançadas e a recomendação sobre a avaliação das terapias avançadas, a fim de subsidiar a decisão da Anvisa quanto ao registro para comercialização<sup>24</sup>.

Além do CAT, foi criada a Rede Nacional de Especialistas em Terapia Avançada (RENETA), cujo objetivo é auxiliar a Anvisa na avaliação de dossiês de ensaios clínicos e de registro de produtos de terapia avançada, no seu monitoramento pós mercado e capacitação dos servidores quanto ao tema. A RENETA é um projeto da Anvisa em cooperação técnica com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento e executado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>25</sup>.

As doenças raras possuem poucas opções no arsenal terapêutico, de modo que os produtos de terapia avançada surgem como uma expectativa de tratamento. Assim, em paralelo a todo o marco regulatório

de produtos de terapia avançada no país, também foi desenvolvida a regulamentação de produtos para doenças raras por meio da RDC nº 205/2017<sup>26</sup>, que reduziu prazos de análises de submissões de registro de medicamentos novos e flexibilizou as fases de ensaio clínico apresentadas nos relatórios de segurança e eficácia.

Recentemente, foi publicado a RDC nº 338/2020<sup>5</sup>, que definiu as regras para o registro específico de produtos de terapia avançada. Os produtos são classificados em duas classes, I e II. Aqueles classificados como classe I apresentam manipulação mínima e desempenham no receptor uma função distinta daquela desempenhada no doador. Já a terapia de classe II é um produto submetido a manipulação extensa ou o produto de engenharia tecidual ou o produto de terapia gênica<sup>5</sup>.

Após o recebimento do pedido de registro simplificado para o produto de terapia avançada classe I ou II, a Anvisa tem 365 dias para emitir um parecer nos casos de pedidos ordinários e 120 dias para os casos prioritários. Esse prazo pode ser prorrogado por até um terço do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da Anvisa expedida em, no mínimo, 15 (quinze) dias úteis antes do término do prazo original<sup>5</sup>.

Além da avaliação da Anvisa, por se tratar de um organismo ge-

neticamente modificado, as terapias gênicas também devem ser avaliadas pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)<sup>5</sup>.

## EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Os medicamentos de terapia avançada são autorizados para comercialização na Comunidade Europeia de modo centralizado pela *European Medicines Agency (EMA)*, por meio das regulamentações nº 1.394/2007<sup>27</sup> e nº 726/2004<sup>28</sup>, que beneficiam todos os países do bloco europeu com um único procedimento de avaliação e autorização de comercialização. Juntamente com a *Directive 2001/83*<sup>29</sup>, *Directive 2004/23*<sup>30</sup> e *Directive 2009/120*<sup>31</sup> do parlamento Europeu, a regulação da comunidade europeia estabelece padrões de qualidade, segurança e eficácia para medicamentos e produtos de terapia genética, de terapia com células somáticas e doação, processamento, armazenamento e distribuição de tecidos e células humanas.

Não fazem parte do escopo da regulamentação nº 1.394 da EMA os produtos com isenção hospitalar (*Hospital Exemption*), especialmente as terapias celulares com a técnica CAR-T (receptor de antígeno quimérico em linfócitos T) e condrócitos autólogos. Esses produtos são terapias avançadas produzidas em hospitais de maneira não rotineira, sob responsabilidade profissional exclusiva de um médico para um paciente

específico. Seu caráter não é comercial e não necessita de autorização do órgão regulador. Nesses casos, os hospitais devem seguir os aspectos estabelecidos das boas práticas de fabricação do país<sup>27,32</sup>.

Como as terapias avançadas têm uma particularidade frente aos demais medicamentos, foi criada uma comissão específica, a Comissão para Terapias Avançadas (*Committee for Advanced Therapies – CAT*), que é responsável pela classificação e avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos pedidos de registro de terapias avançadas. A comissão deve ser composta por especialistas dos três tipos de terapia avançada, farmacovigilância e ética, assim como associações de pacientes<sup>27,33</sup>.

Ao receber um pedido de registro, a comissão elabora um parecer técnico preliminar sobre a qualidade, segurança e eficácia do produto de terapia avançada. Esse parecer técnico é recebido pela Comissão de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) que, baseado nas informações de evidência clínica, decide pela recomendação positiva ou negativa sobre a autorização da tecnologia na comunidade europeia<sup>33</sup>. A agência deve assegurar que o parecer do CHMP seja emitido no prazo de 210 dias após o recebimento de um pedido de comercialização válido<sup>28</sup>.

Existem três tipos de autorizações de comercialização na Europa: padrão, condicional e em circunstâncias excepcionais. A autorização condicional é feita para os medicamentos inovadores indicados para necessidades médicas não atendidas. A autorização de comercialização em circunstâncias excepcionais é feita nas situações extremas em que uma doença é rara ou um desfecho clínico é difícil de ser medido<sup>33,34</sup>. Além disso, a agência criou um programa de medicamentos prioritários (PRIME) para aumentar o apoio ao desenvolvimento rápido de medicamentos promissores como no caso dos produtos de terapia avançada destinados a necessidades médicas não atendidas<sup>21,34</sup>.

Assim como ocorre com todas as outras classes de medicamentos, a EMA continua o monitoramento da eficácia e segurança dos produtos de terapia avançada após sua aprovação e comercialização<sup>35</sup>. Nesse sentido, a agência apoia, por meio de diretrizes, o desenvolvimento de processos de farmacovigilância e gerenciamento de risco das empresas fabricantes em longo prazo<sup>27,35,36,37</sup>.

## FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

As terapias avançadas são reguladas nos EUA como produtos biológicos, incluídos na categoria de terapia regenerativa, devendo

ter as seguintes características: a) ser terapia gênica, produto terapêutico de engenharia de tecidos, produto de tecido e célula humana ou a combinação deles; b) se destinar a tratar, modificar, reverter ou curar uma doença ou condição grave com risco de vida; c) ter evidência clínica preliminar indicativa sobre o potencial do medicamento para atender às necessidades médicas não atendidas<sup>38</sup>.

A estrutura regulatória federal dos EUA consiste em duas leis principais: a lei federal de alimentos, medicamentos e cosméticos (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act – FDCA*) e a lei de serviços de saúde pública (*Public Health Services Act – PHSA*). As duas, juntamente com o título 21 do código de regulamentos federal (*Code of Federal Regulations – CFR*), fornecem para a agência regulatória de medicamentos dos EUA o arcabouço legal para regular produtos humanos, incluindo medicamentos, produtos biológicos e dispositivos<sup>39</sup>. As terapias avançadas são reguladas especificamente pela seção 351 da PHSA e pela FDCA<sup>33,40</sup>. Sua avaliação está sob a responsabilidade do *Centre for Biologics Evaluation and Research – CBER* e do *Office of Tissues and Advanced Therapies – OTAT*, com o apoio de uma comissão especializada sobre terapia avançada<sup>33</sup>.

A revisão para autorização de comercialização de medicamentos

nos EUA pode seguir dois tempos: padrão e prioritário. Na revisão padrão o prazo do FDA é de 10 meses e na revisão prioritária, o pedido é avaliado dentro de seis meses. A revisão prioritária é utilizada para os medicamentos que podem trazer melhorias significativas na segurança ou eficácia do tratamento, diagnóstico ou prevenção de condições graves. Existem outras subclassificações para as aprovações prioritárias que podem modificar o processo de registro: terapia inovadora (*Breakthrough Therapy*) e aprovações aceleradas (*Accelerated Approval e Fast Track*)<sup>41</sup>.

A classificação como terapia inovadora tem o objetivo de agilizar o desenvolvimento e a revisão de medicamentos que podem demonstrar, com dados preliminares, um benefício substancial em relação à terapia disponível. O pedido pode ser feito pelo demandante ou pode ser sugerido pela FDA ao avaliar o dossiê clínico. A classificação vai depender da magnitude do efeito mas, em geral, se refere a desfechos de efeitos

irreversíveis, como morbidade, mortalidade ou sintomas que representam consequências graves da doença. A FDA responde às solicitações de designação de terapia inovadora no prazo de 60 dias após o recebimento da solicitação<sup>42</sup>.

Os dois processos de avaliação acelerada (*Accelerated Approval e Fast Track*) foram projetados para facilitar o desenvolvimento e agilizar a revisão de medicamentos destinados ao tratamento de doenças graves que apresentam necessidade médica não atendida. A diferença entre os dois tipos é a possibilidade de utilizar evidências de desfechos substitutos na *Accelerated Approval*, devendo a empresa continuar a fornecer informações sobre os resultados dos ensaios clínicos em andamento em longo prazo<sup>43,44</sup>. Como as terapias avançadas geralmente oferecem novos tratamentos para doenças incuráveis ou melhoraram significativamente os tratamentos existentes, a maioria delas é elegível para os tipos de programas acelerados da FDA<sup>33</sup>.

## 6. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DAS TERAPIAS AVANÇADAS

Os processos acelerados de aprovação nas agências regulatórias, a falta de evidência robusta de longo prazo sobre eficácia e segurança e o alto custo associado aos produtos de terapia avançada trouxeram importantes desafios para as agências responsáveis pela Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e reembolso no mundo, sendo necessária uma revisão da interpretação de valor tradicionalmente utilizadas<sup>4,45</sup>. As agências de ATS reconhecem que é necessário desenvolver métodos para gerenciar as incertezas dos produtos de terapia avançada que chegam ao mercado com evidência limitada. Ao mesmo tempo, é preciso considerar a importância do acesso precoce dos pacientes às terapias indicadas para necessidades não atendidas<sup>45,46</sup>.

Algumas estratégias sobre o custeio do tratamento de outros medicamentos de alto custo já foram testadas, como descontos, divisão do custo com paciente, restrição da população elegível e implementação de acordos baseados em desempe-

nho do tratamento em mundo real. No entanto, cada estratégia tem suas limitações, e algumas podem restringir o acesso ou deixar de recompensar o valor da inovação de forma adequada<sup>47</sup>. Importante observar que as inconsistências e disparidades sobre a tomada de decisão de reembolso entre os países está ligada diretamente a diferentes perspectivas sobre a apreciação do valor e sua disponibilidade de pagar<sup>48</sup>.

Embora um quadro regulatório para terapias avançadas tenha sido estabelecido na União Europeia e em países como Inglaterra, EUA, Japão e, mais recentemente, no Brasil, não existe, até o momento, um guideline específico para a avaliação de tecnologias de terapias avançadas. Existem apenas relatórios contendo decisões locais sobre pedidos específicos de incorporação de produtos de terapia avançada<sup>18,47</sup>.

Os setores envolvidos vêm discutindo, há algum tempo, parâmetros que justifiquem os altos preços dos medicamentos, conside-

rando uma faixa de valores que seja razoavelmente alinhada ao benefício clínico obtido pelos pacientes, aliado a uma transparência em relação aos custos de desenvolvimento<sup>47</sup>.

As recomendações das agências de ATS são gerais e se referem a possibilidade de iniciar um diálogo precoce com as empresas fabricantes de terapias avançadas, a fim de se incluir nos ensaios clínicos desfechos centrados no paciente e que sejam significativos; orientar para que os desenhos de estudo sejam o mais robusto possível na falta de ensaios clínicos randomizados; e criar opções de parceria em estudos de vida real pós-aprovação para reduzir a incerteza residual sobre a segurança e eficácia de novas terapias<sup>4</sup>.

Algumas iniciativas como essas existem e continuam a ser desenvolvidas pelas colaborações em ATS<sup>4</sup>. O *National Institute for Health and Care Excellence – NICE*, por

exemplo, instituiu na Inglaterra, desde 2017, um programa de teste de impacto orçamentário para a avaliação de terapias especializadas, como as terapias avançadas. De acordo com o programa, as tecnologias que ultrapassarem 20 milhões de libras esterlinas em qualquer período dentro de três anos são elegíveis para que o serviço de saúde nacional (*National Health Service – NHS*) inicie negociações comerciais com os fabricantes para ajustar os preços conforme a relação custo-benefício<sup>4</sup>.

Essas questões são de interesse de todos os envolvidos no processo, principalmente das empresas fabricantes, que têm no custo reembolsado pelos serviços de saúde uma das principais razões para a não renovação da autorização de comercialização em alguns países, como foi o caso do Glybera® (alipogene tiparvovec) na comunidade europeia<sup>49</sup>.

## 7. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA

A seguir, são listados os produtos de terapia avançada e edição gênica registrados recentemente no Brasil até o ano de 2020.

Nos Apêndices 1 e 2, são listados os produtos registrados no mundo e em fase 3 de ensaio clínico, respectivamente. São apresentadas informações referentes ao tipo de terapia, mecanismo de ação, local e ano de registro. Optou-se por manter os medicamentos com previsão de finalização de ensaio clínico desde dezembro de 2019 em diante, devido ao atraso que pode ocorrer com a entrada de informação na base de dados [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), que pode ser de até 1 ano. No Apêndice 3, são listados os produtos que já tiveram seus registros de comercialização suspensos em algum país e os respectivos motivos de suspensão.

Não se pretende que essas listas sejam exaustivas, podendo existir produtos que não foram detectados pelas fontes de informação e filtros utilizados na elaboração deste informe. O objetivo foi mapear as principais terapias registradas e em fase final de desenvolvimento, assim

como os mecanismos de ação que se mostram mais promissores para o futuro.

### REGISTRADOS PARA COMERCIALIZAÇÃO NO BRASIL

#### A) OLIGONUCLEOTÍDEO ANTI-SENTIDO NUSINERSENA (SPINRAZA®)

O nusinersena é um medicamento novo do tipo oligonucleotídeo anti-sentido, que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, produzindo corretamente a proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), aliviando, desta forma, os sintomas da Atrofia Muscular Espinhal (AME)<sup>50,51</sup>. O medicamento está disponível na forma de solução injetável na concentração de 2,4 mg/ml (frasco de 5 ml) para administração intratecal<sup>52</sup>.

O medicamento já foi registrado em diversos países: 2016 – EUA; 2017 – União Europeia, Canadá, Japão, Austrália, Brasil, Suíça e Coreia do Sul; e 2019 – China, Taiwan e Rússia. No Brasil, foi registrado

como Medicamento Novo, por meio da Resolução-RE nº 2.300, em 28 de agosto de 2017<sup>53</sup> para a indicação de Atrofia Muscular Espinhal 5q. Seu pedido de registro no país foi baseado nos resultados de eficácia de cinco ensaios clínicos: ENDEAR-CS3B (NCT02193074), CS3A (NCT01839656), CHERISH-CS4 (NCT02292537), CS2 (NCT01703988) e CS12 (NCT02052791)<sup>52</sup>. Outros 18 estudos observacionais e de intervenção (fases 1, 2, 3 e 4) estão em andamento<sup>60</sup>, com término previsto até 2029.

Os resultados de eficácia e segurança desses estudos demonstraram que o tratamento com o nusinersena proporcionou benefícios relacionados aos fenótipos clínicos da doença bem como suporte ao tratamento, logo após o diagnóstico genético da doença<sup>52</sup>. Entretanto, de acordo com parecer da Anvisa, apesar de promissores, os dados clínicos apresentados à época do registro foram limitados. Dessa forma, deve ser feito o acompanhamento em longo prazo para determinar se o retardo da progressão da doença é mantido durante o tratamento, se existem diferenças significativas entre diferentes graus de AME e avaliar a manifestação de riscos adicionais<sup>54</sup>. Mais detalhes sobre o tratamento da AME estão apresentados no informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico sobre Atrofia Muscular Espinhal<sup>55</sup>.

Em 2019, o nusinersena foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24/2019<sup>56</sup>, para AME 5q tipo I. No intuito de aumentar o acesso ao medicamento, tentou-se estabelecer um projeto piloto de compartilhamento de risco entre o Ministério da Saúde e a empresa fabricante para o tratamento da AME tipo II e III<sup>57</sup>. Entretanto, esse projeto ainda não foi implementado e segue em discussão entre as partes para identificar o melhor modelo de compartilhamento de risco para o cenário brasileiro<sup>58</sup>.

Na 92ª reunião ordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) discutiu-se a incorporação do nusinersena para a AME 5q tipo II e III e a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa fabricante do medicamento. Inicialmente, a recomendação foi de não incorporação no SUS, por considerar que não há evidências científicas suficientes do seu benefício nesses grupos. Em dezembro de 2020, a decisão encontrava-se em consulta pública para apreciação da sociedade<sup>59</sup>.

No Brasil, o preço do nusinersena publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>61</sup> em 04 de janeiro de 2021 é de R\$ 319.878,46 (preço fábrica ICMS 0%) por unidade de frasco (2,4 mg/ml - 5 ml). De acordo

com a bula, são necessárias quatro doses iniciais de 12 mg, assim, o custo inicial é de R\$ 1.279.513,84. Além disso, tem os custos com as doses de manutenção a cada quatro meses e o custo hospitalar de

administração do medicamento. As previsões de vendas são muito altas e crescentes no mundo<sup>51</sup>, chegando próximo a 2 bilhões de dólares entre 2020 e 2022, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Previsão de vendas do Spinraza no mundo.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Valor em bilhões de dólares	2,04	1,99	1,92	1,80	1,79	1,72

## B) PEQUENO ÁCIDO RIBONUCLEICO DE INTERFERÊNCIA PATISIRANA (ONPATTRO®)

Patisirana é um medicamento do tipo siRNA – pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla, formulado como nanopartículas lipídicas para distribuição aos hepatócitos. É indicado para o tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) com polineuropatia em estágio 1 ou 2. Por meio de um processo natural, chamado interferência de RNA (RNAi), a patisirana causa a degradação catalítica do RNA mensageiro (RNAm) da transtirretina (TTR) no fígado, resultando em uma redução da proteína TTR sérica e consequente redução dos depósitos amiloides nos tecidos<sup>62,63</sup>.

O medicamento foi registrado no Brasil, por meio da Resolução

– RE nº 519, de 20 de fevereiro de 2020, como Medicamento Novo na concentração de 2 mg/ml (frasco de 5 ml) incluído na classe “outros produtos que atuam sobre o sistema nervoso”<sup>64</sup>. O pedido de registro se baseou principalmente, em dois ensaios clínicos multicêntricos de fase 3 (Estudo 004 – NCT01960348<sup>65</sup> e Estudo 006 –NCT02510261<sup>66</sup>). O Estudo 004 foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 225 pacientes com amiloidose hATTR com uma mutação de TTR e polineuropatia sintomática. Os pacientes foram randomizados em 2:1 para receber 0,3 mg/kg de patisirana ou placebo por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas durante 18 meses. A duração do estudo foi de quatro anos e terminou em agosto de 2017. O Estudo 006 foi aberto, sem mascaramento, com 211 pacientes com amiloidose hATTR já tratados no estudo 002 (fase 2), com previsão de

duração de sete anos e término previsto para agosto de 2022.

O parecer da Anvisa concluiu que houve melhora modificadora da polineuropatia e cardiomiopatia observada com patisirana (0,3 mg/kg/q3w) em comparação ao placebo. Os resultados incluíram estabilização e melhoria em relação à linha de base, levando a uma melhora na saúde global que afetou a caminhada, o estado nutricional e a qualidade de vida em toda a população de pacientes tratados com patisirana. Os dados de segurança não indicaram preocupação em relação à mortalidade e segurança cardíaca,

hepática e renal ou ocorrência de neoplasias<sup>62</sup>. Existem outros oito estudos observacionais e de intervenção (fase 3)<sup>67</sup> em andamento, com término previsto até 2030.

No Brasil, até a fim de 2020, o preço do medicamento não havia sido publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>61</sup>. Nos EUA<sup>68</sup> o preço aproximado do frasco de 5 ml é de US\$ 9,928.00. As previsões de vendas do medicamento são altas e crescentes no mundo<sup>69</sup>, chegando próximo a 1,23 bilhões de dólares em 2024, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Previsão de vendas do Onpattro® no mundo.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Valores em milhões de dólares	291,5	508,4	721,1	1,05 bilhões	1,23 bilhões	1,17 bilhões

## C) TERAPIA GÊNICA BASEADA EM VETOR VIRAL VORETIGENO NEPARVOVEQUE (LUXTURNA®)

O voretigeno neparvoveque é um medicamento de terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado. É indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina, causada por

mutações bialélicas do RPE65 confirmadas, e que apresentem células retinianas viáveis suficientes<sup>20</sup>.

A forma de administração do voretigeno neparvoveque é por injeção no espaço subretiniano. Como resultado, ocorre transdução de algumas células do epitélio pigmentado retiniano com DNA complementar que codifica a proteína RPE65 humana normal, fornecendo, assim, potencial para restaurar o ciclo visual<sup>20</sup>.

O medicamento foi registrado no Brasil como Medicamento Novo, na classe de Produto de Terapia Avançada Classe II, por meio da Resolução – RE nº 2.786, de 31 de Julho de 2020<sup>70</sup>. O pedido de registro foi baseado em ensaio clínico de fase 3 (Estudo 301 – NCT00999609), randomizado, controlado, sem mascaramento, que incluiu 31 pacientes com mutação confirmada. O grupo intervenção (n=21) recebeu voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2), 1,5x 10<sup>11</sup> vg (vetores genômicos) em um volume total de 0,3 ml por olho e o grupo controle (n=10) não recebeu a intervenção ou recebeu *sham*. O grupo controle foi elegível para o uso do medicamento um ano após a avaliação da linha de base<sup>71</sup>.

O objetivo do estudo foi avaliar eficácia e segurança da terapia gênica. Todos os pacientes foram recrutados em dois centros de pesquisa nos EUA. O estudo foi iniciado em outubro de 2012 e tem previsão de finalização em julho de 2029. O desfecho primário é o teste de mobilidade multi-luminância bilateral e os desfechos secundários são teste de limite de sensibilidade à luz de campo total, teste de mobilidade multi-luminância (monocular) e acuidade visual<sup>71</sup>.

O teste de mobilidade multi-luminância monocular ou binocular mede as mudanças na visão funcional que é validada pela habilidade de percorrer um caminho com precisão

em diferentes níveis de iluminação ambiental. Assim, uma mudança de pontuação positiva indica passar no teste em um nível de luz inferior<sup>71,72</sup>. O teste de limite de sensibilidade à luz mede a luminância na qual o indivíduo relata ter visto o flash de luz, sendo a menor iluminação percebida em todo o campo visual. A unidade é cd.s/m<sup>2</sup> (candela segundo por metro quadrado). Uma melhor visão é dada por um limite baixo dessa sensibilidade. A acuidade visual é a medida da nitidez da visão, que foi determinada usando a escala de Holladay com a avaliação da capacidade de ler letras em um gráfico padronizado em uma distância especificada. Uma mudança significativa é geralmente entendida como sendo maior do que três linhas (15 letras ou 0,3 LogMAR) no gráfico<sup>71,72</sup>.

Os resultados parciais publicados para um ano de seguimento indicaram que a pontuação do teste de mobilidade multi-luminância melhorou significativamente no grupo de tratamento, sendo semelhante para monocular e binoculares. O mesmo ocorreu para a medida do teste de limite de sensibilidade em que o ganho no desempenho foi maior que duas unidades log, refletindo uma melhora de mais de 100 vezes na sensibilidade à luz no grupo intervenção. Sobre a acuidade visual, os valores de logMAR corresponderam a uma melhora média de leitura de oito letras para os participantes do grupo intervenção, comparado com

um ganho média de 1,6 letras para os participantes do grupo controle. Entretanto, essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa<sup>72</sup>. Outros cinco estudos estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança do medicamento em longo prazo, com finalizações previstas até 2030: NCT04516369 (fase 3), NCT03597399 (observacional), NCT03602820 (observacional), NCT01208389 (fase 1 e 2) e NCT00516477 (fase 1)<sup>73</sup>.

O medicamento voretigene neparoveque foi registrado nos EUA em 17 de dezembro de 2017 e na União Europeia em 22 de novembro de 2018 para a mesma indicação do Brasil. Nos EUA, o preço é de US\$ 850.000,00 para o tratamento completo ou US\$ 425.000,00 por olho, além dos custos da internação,

estimada em US\$ 4.876,00<sup>74,75</sup>. Na Alemanha, foi lançado em 2019 com o preço de € 345.000,00 por olho<sup>76</sup>. Na Inglaterra, o preço do voretigene neparovec é de £ 613.410,00 por paciente, sendo que a empresa fabricante fez um acordo comercial (confidencial) para oferecer o produto com desconto para o *National Health Service – NHS*<sup>77</sup>.

No Brasil, o preço do voretigene neparoveque publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>61</sup> em 04 de janeiro de 2021 é de R\$ 1.930.768,81 (preço fábrica ICMS 0%) por unidade de frasco (5x1012 vg/ml).

As previsões de vendas do medicamento são altas e crescentes no mundo<sup>78</sup>, chegando até 1,09 bilhões de dólares em 2025, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Previsão de vendas do Luxturna no mundo.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Valor em milhões de dólares	79	208,6	149	208,5	265	1,09 bilhões

## ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE-XIOI (ZOLGENSMA®)

O onasemnogeno abeparvoque-xioi é um medicamento de terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicado

para o tratamento em dose única de pacientes pediátricos (<2 anos) com AME. Seu registro no Brasil está condicionado à indicação nos casos de mutações bialélicas no gene de sobrevivência do motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do

tipo I ou o mesmo tipo de mutação no gene SMN1 e até três cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2)<sup>79</sup>.

O pedido de registro foi homologado por meio da Resolução-RE nº 3.061, em 14 de agosto de 2020<sup>80</sup>, como Medicamento Novo, na classe de Produto de Terapia Avançada Classe II. O registro foi baseado nos resultados de eficácia de três ensaios clínicos: AVXS-101-CL-101 (fase 1), AVXS-101-CL-303 (fase 3) e AVXS-101-CL-304 (fase 3)<sup>79</sup>.

O AVXS-101-CL-101 (NCT02122952)<sup>81</sup> foi um estudo de fase 1, aberto e de braço único, que incluiu 15 crianças com idade entre 0,9 e 7,9 meses com AME tipo 1, recrutadas em um único centro nos EUA, com o objetivo de avaliar segurança. Foi testada uma dose única da administração intravenosa de onasemnogeno abeparvoveque-xioi em dois grupos com doses terapêutica de  $6,7 \times 10^{13}$  vg/kg (N=3) e  $2,0 \times 10^{14}$  vg/kg (N=12). O estudo foi iniciado em maio de 2014 e finalizado em dezembro de 2017. O desfecho primário avaliado foi toxicidade grau 3 ou maior relacionada ao tratamento, e os desfechos secundários foram morte ou necessidade de assistência respiratória por mais de 16 horas por dia em mais de duas semanas consecutivas sem doença reversível e pontuação CHOP-INTEND. Os resultados mostraram que houve toxicidade de grau III ou maior em 1/3 (33,3%)

dos pacientes na dose menor e 3/12 (25,0%) na dose maior. Entre os desfechos secundários observou-se que não houve mortes em nenhuma das duas doses testadas e a pontuação CHOP-INTEND aumentou no grupo com dose maior após 24 meses. Na dose menor não foi possível avaliar o desfecho devido à falta de pacientes ao final de 24 meses<sup>81,82</sup>.

O AVXS-101-CL-303 (NCT03306277)<sup>83</sup> foi um estudo de fase 3, aberto e de braço único, com administração de dose única intravenosa de onasemnogeno abeparvoveque ( $1,1 \times 10^{14}$  gv/kg). O estudo foi iniciado em outubro de 2017 e finalizado em novembro de 2019, incluiu 22 crianças com idades entre 0,5 a 5,9 meses com AME tipo 1, recrutadas em 16 centros de pesquisa nos Estados Unidos. Os desfechos primários foram: sentar-se sem ajuda por pelo menos 30 segundos e sobrevivência livre de eventos. Os desfechos secundários foram capacidade de crescimento e independência de suporte ventilatório (Tabela 4). A capacidade de crescimento foi definida como a presença dos seguintes marcos de crescimento até os 18 meses de idade: 1) não receber alimentação por meio de suporte mecânico; 2) capacidade de tolerar líquidos; 3) manutenção de peso.

Ao final do estudo duas crianças descontinuaram o estudo por necessitar de ventilação permanente e uma criança veio a óbito. Os eventos ad-

versos graves com frequência superior a 5% foram bronquiolite, pneumonia,

bronquiolite por vírus sincicial respiratório e dificuldade respiratória<sup>79,83</sup>.

Tabela 4: Resultados dos desfechos avaliados para registro do medicamento onasemnogeno abeparoveque no Brasil – ensaio clínico NCT03306277.

Desfecho	Seguimento	NCT03306277 (fase 3)
sentar sem ajuda por pelo menos 30 segundos – n/N (%)	18 meses	13/22 (59,1%)
sobrevida livre de eventos – n/N (%)	14 meses	20/22 (90,9%)
capacidade de crescimento – n/N (%)	18 meses	9/22 (40,9%)
independência de suporte ventilatório – n/N (%)	18 meses	18/22 (81,8%)
Eventos adversos graves – n/N (%)	18 meses	10/22 (45,5%)

n: afetados; N: total de participantes

O AVXS-101-CL-304 (NCT03505099)<sup>84</sup> é um estudo multicêntrico de fase 3, aberto, de braço único e, com administração de dose única intravenosa de onasemnogeno abeparoveque ( $1,1 \times 10^{14}$  gv/kg). O estudo iniciou em abril de 2018 e tem previsão de finalização em julho de 2021. Foram recrutadas 30 crianças (idade  $\leq 6$  semanas) de 29 centros de pesquisa no mundo, com AME pré-sintomática e previsão de desenvolvimento de AME Tipo 1 ou 2, com 2 ou 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2). Os desfechos primários foram sentar-se por pelo menos 30

segundos e ficar de pé sem apoio por pelo menos 3 segundos. Os desfechos secundários foram sobrevida sem ventilação permanente na ausência de doença aguda e no perioperatório, capacidade de manter o peso igual ou acima do 3º percentil sem suporte de alimentação e capacidade de andar sozinho. O estudo ainda está em andamento e não tem resultados publicados.

Outros cinco estudos estão em andamento<sup>85</sup> para avaliar o medicamento em longo prazo (NCT03837184 – fase 3, NCT04042025 – fase 4, NCT04488133 – fase 4, NCT03421977 – estudo observacio-

nal e NCT04177134 – estudo observacional, com finalizações previstas até 2035.

A tecnologia foi registrada nos EUA (24 de maio de 2019) na Comunidade Europeia (18 de maio de 2020) e no Japão (20 de maio de 2020) como medicamento órfão para a mesma indicação. A autorização concedida pelas respectivas agências regulatórias foi condicional, sendo necessário que a empresa apresente, anualmente, novas informações sobre eficácia e efetividade do medicamento<sup>86,87,88</sup>. Após a aprovação para registro na FDA, a empresa AveXis Inc informou problemas na manipulação dos dados na fase pré-clínica. Não está claro na divulgação da nota do FDA qual foi o problema. Esse relato não modificou a decisão pela aprovação do medicamento, uma vez que a agência

avaliou não ter alterado os resultados positivos da relação risco/benefício dos estudos em humanos<sup>89,90</sup>.

O preço do onasemnogeno abeparvoveque é de 2,1 milhões de dólares nos EUA<sup>91</sup> e 1,55 milhões de dólares no Japão<sup>92</sup>. Na Europa, a Alemanha deve ser o primeiro país a comercializar o produto com preço estimado em 1,9 milhões de euros<sup>93</sup>. No Brasil, o preço do onasemnogeno abeparvoveque publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>61</sup> em 04 de janeiro de 2021 é de R\$ 2.878.906,14 (preço fábrica ICMS 0%) por unidade de frasco ( $2 \times 10^{13}$  vg/ml).

As previsões de vendas do medicamento são muito altas e crescentes no mundo<sup>88</sup>, chegando até 2,07 bilhões de dólares em 2024, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Previsão de vendas do Zolgensma® no mundo.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Valor em bilhões de dólares	980,3 milhões	1,51	1,84	2,01	2,07	1,98

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os produtos de terapia avançada são, sem dúvida, tecnologias inovadoras que oferecem novas oportunidades de tratamento para doenças graves, incapacitantes e limitantes. Além de aliviar os sintomas da doença, a terapia avançada promete modificar sua causa, por meio de uma abordagem genética, com uma administração única ou limitada a poucas doses.

Entretanto, as evidências que indicam esse benefício inovador são limitadas. Observa-se que houve uma certa flexibilidade no rigor metodológico aceito pelas agências regulatórias no mundo para o registro dos produtos de terapias avançadas em comparação com outros produtos biológicos, particularmente em relação aos desfechos clínicos e desenhos de estudo.

Frequentemente, as evidências sobre as terapias avançadas são decorrentes de desenhos de estudo sem braço comparador, com desfechos intermediários, população pequena no estudo e pouco tempo de seguimento dos pacientes, trazendo incerteza para os resulta-

dos. De fato, para algumas doenças, como as raras, existe uma barreira ética quanto à comparação com grupos controles, de modo que a autorização de comercialização de produtos de terapia avançada é muitas vezes condicionada com a exigência de estudos de mundo real de longo prazo para observar os benefícios e a segurança em uma população ampliada. Os resultados desses estudos de longo prazo são primordiais para se estabelecer o real benefício que as terapias avançadas podem trazer para a vida dos pacientes e seus cuidadores.

Juntamente com a questão das incertezas nos resultados, se encontra o alto preço de mercado dos produtos de terapia avançada, ameaçando a sustentabilidade de qualquer sistema de saúde no mundo. Alternativas de reembolso, como projetos de compartilhamento de risco e concessão de descontos, têm sido implementadas entre as empresas fabricantes e as agências de avaliação de tecnologia em saúde responsáveis pela decisão de incorporação, na tentativa de agilizar o acesso às tecnologias para popu-

lações com doenças em que ainda não existe tratamento.

Os produtos de terapias avançadas são tecnologias recentes na medicina e estão em constante evolução, com centenas de ensaios clínicos em andamento no mundo em todas as fases. Apesar disso, o número de produtos registrados até o momento é pequeno e alguns deles já foram retirados do mercado por

seus fabricantes devido a questões econômicas de reembolso. É preciso que todos os envolvidos na tomada de decisão se unam na busca da melhor prática de desenvolvimento e avaliação desse tipo de tecnologia em saúde para que a inovação alcance a população e suas necessidades médicas não atendidas, de modo sustentável sem comprometer o financiamento do sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb; 409(6822): 860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
3. Linden, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos Avançados*. 2010, 24(70), 31-69.
4. Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J, et al. HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *The European Journal of Health Economics*, 2020, 21:1421-1437. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01212-w>
5. ANVISA. 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. *Diário da União [Internet]*. 2020; Edição: 38; Seção: 1; Página: 69. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>.
6. Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A, Abou-El-Enein M. Why Cell and Gene Therapy Products Fail to Perform Post-Approval? A Matched-Pair analysis of Regulatory Submissions among Biologicals in the EU. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2020, 18: 269-279.
7. Friedmann T. The road toward human gene therapy--a 25-year perspective. *Ann Med*. 1997, 29(6): 575-7.
8. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1972 Oct;69(10):2904-91972.
9. Candeias JAN. A engenharia genética. *Rev. Saúde públ, S. Paulo*, 1991, 25:3-10.
10. Flotte TR. Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art. *J Cell Physiol*. 2007 Nov;213(2):301-5.
11. Oliveira BA, França ES, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva, ANMR. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2018 9(2):57-66.
12. Benabdellah K, Sánchez-Hernández S, Aguilar-González A, Maldonado-Pérez N, Gutierrez-Guerrero A, Cortijo-Gutierrez M, et al. Genome-edited adult stem cells: Next-generation

- advanced therapy medicinal products. STEM CELLS Transl Med. 2020;9:674-685.
13. Nardi NB, Teixeira LAK, Silva EFA. Terapia gênica. Ciência & Saúde Coletiva. 2002, 7(1):109-116.
  14. Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: part I. Gene delivery technologies. Discov Med. 2014, Jul-Aug;18(97):67-77.
  15. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttua S. History of gene therapy. Gene. 2013, 525(2):162-169.
  16. Wang D, Gao G. State-of-the-art Human Gene Therapy: Part II. Gene Therapy Strategies and Applications Discov Med. 2014 September; 18(98): 151-161.
  17. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. Practical Neurology. 2018, 18(2):126-131.
  18. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (São Paulo), 2017, 15(3):369-375.
  19. Specialist Pharmacy Service. Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-T cells). Disponível em: <https://www.theattcnetwork.co.uk/wp-content/uploads/2019/06/SPS-CAR-T-briefing-for-Chief-Pharmacists-2.pdf>. Acesso em: 03 Out. 2020.
  20. ANVISA. Bula Profissional Luxturna. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351520073201982/>. Acesso em: 03 Out. 2020.
  21. Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Advanced therapies. Farm Hosp. 2020;44(1):1-2.
  22. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 214, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Diário da União [Internet]. 2018; Edição: 36; Seção: 1; Página: 56-65. Disponível: [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](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). Acesso em: 14 Nov. 2020.
  23. ANVISA. 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. Diário da União [Internet]. 2018; Edição: 249; Seção: 1; Página: 417. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/57218930/do1-2018-12-28-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-260-de-21-de-dezembro-de-2018-57218634](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/57218930/do1-2018-12-28-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-260-de-21-de-dezembro-de-2018-57218634).
  24. ANVISA. PORTARIA Nº 1.731, DE 9 DE SETEMBRO DE 2016. Institui a Câmara Técnica de Terapias Avançadas (CAT) da Anvisa. Diário da União [Internet]. 2016; Edição: 175; Seção: 1; Página: 83. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23531679](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23531679).
  25. Rede Nacional de Especialistas em Terapia Avançada (RENETA). Disponível em: <https://www.reneta.org.br/>. Acesso em: 22 Jan. 2021.
  26. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017. Diário da União [Internet]. 2016;

- Edição: 249; Seção: 1; Página: 28-114.  
Disponível: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1486126/do1-2017-12-29-resolucao-rdc-n-205-de-28-de-dezembro-de-2017-1486122](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1486126/do1-2017-12-29-resolucao-rdc-n-205-de-28-de-dezembro-de-2017-1486122)>.
27. Regulamento Comunidade Europeia Nº 1.394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) Nº 726/2004. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>>. Acesso em 30 set. 2020.
28. Regulamento Comunidade Europeia Nº 726/2004 de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. Disponível: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN>>. Acesso em 30 set. 2020.
29. Directiva da Comunidade Europeia Nº 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Disponível: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>>. Acesso em 30 set. 2020.
30. Directiva da Comunidade Europeia Nº 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023&from=EN>>. Acesso em 30 set. 2020.
31. Directiva da Comunidade Europeia Nº 2009/120/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 14 de setembro de 2009, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0120&from=EN>>. Acesso em 30 set. 2020.
32. European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs. Recommendations For Good Practice of Hospital Exemption Clause in Advanced Therapy Medicinal Products. Disponível em: [https://www.eucope.org/wp-content/uploads/2020/05/eucope\\_hospital\\_exemption\\_recommendations\\_april2020.pdf](https://www.eucope.org/wp-content/uploads/2020/05/eucope_hospital_exemption_recommendations_april2020.pdf). Acesso: 01 Nov. 2020.
33. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Obach M and Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Front. Pharmacol.* 2019, 10:921.
34. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development.* 2019, 13, 205-232.
35. EMA. European Medicines Agency. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/>>

- human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview#committee-for-advanced-therapies-section>. Acesso em: 30 set. 2020.
36. EMA. European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products>>. Acesso em 04 Nov. 2020.
37. EMA. European Medicines Agency. Guideline on Follow-Up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf)>. Acesso em 04 Nov. 2020.
38. FDA 2020a. Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation. Disponível em: <[www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation](http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation)>. Acesso em 16 out. 2020.
39. Código geral de leis dos Estados Unidos da América. Disponível em: <<https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21&edition=prelim>>. Acesso em 16 out. 2020.
40. FDA 2020b. U.S. Title 42 The Public Health and Welfare, 2020. Disponível em: <[https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:42%20section:262%20edition:prelim\)](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:42%20section:262%20edition:prelim))>. Acesso em: 16 out. 2020.
41. FDA 2018a. Tipos de aprovação. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>>. Acesso em 16 out. 2020.
42. FDA 2018b. Breakthrough Therapy. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>>. Acesso em 16 out. 2020.
43. FDA 2018c. Fast Track. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>>. Acesso em 16 out. 2020.
44. FDA 2018d. Accelerated Approval. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>>. Acesso em 16 out. 2020.
45. Cowling T, Jones S. Gene Therapy: International Regulatory and Health Technology Assessment (HTA) Activities and Reimbursement Status. Ottawa: CADTH; 2018. (Environmental scan; no. 71).
46. Bubela T, McCabe C, Archibald P, Atkins H, Bradshaw S, Kefalas P, et al. Bringing regenerative medicines to the clinic: The future for regulation and reimbursement. *Regenerative Medicine*. 2015,10(7):897-911.
47. Marsden G, Towse A, Pearson SD, Dreitten B, Henshall C. Gene Therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value: a Report from the 2016 ICER Membership Policy Summit [Internet]. Boston: Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2017 Mar.
48. Qiu T, Hanna E, Dabbous M, Borislav B, Toumi M. Health Technology Assessment of Gene Therapies in Europe and the USA: Analysis

- and Future Considerations Cell & Gene Therapy Insights 2019, 5(8), 1043-1059.
49. Sinclair A, Islam S, Jones S. Gene Therapy: an Overview of Approved and Pipeline Technologies. Ottawa: CADTH; 2018 Mar. CADTH Issues in Emerging Health Technologies; Issue 171.
50. European Medicines Agency. Resumo do EPAR destinado ao público. Spinraza. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_pt.pdf)>. Acesso em: 16 Out. 2020.
51. Cortellis. Spinraza report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 26 Nov. 2020.
52. ANVISA. Bula Profissional Spinraza. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Spinraza>>. Acesso em: 16 Out. 2020.
53. ANVISA. Registro do Medicamento Nusinersena (Spinraza®). RESOLUÇÃO-RE nº 2.300, em 28 de agosto de 2017. Diário Oficial de União [Internet]. 2017; Edição: 165; Seção: 1; Página: 46.
54. ANVISA. Gerência- Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos. Parecer Público de Avaliação do Medicamento Spinraza – Aprovação. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=spinraza>>. Acesso em 06 Nov. 2020.
55. CONITEC. Informe 4 – Medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME). Publicado em ago/2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/20200904\\_informe\\_AME.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/20200904_informe_AME.pdf)>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
56. PORTARIA Nº 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019. Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União [Internet]. 2019; Edição: 79; Seção: 1; Página: 52.
57. PORTARIA Nº 1.297, DE 11 DE JUNHO DE 2019. Institui projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco para incorporação de tecnologias em saúde, para oferecer acesso ao medicamento Spinraza (Nusinersena) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME 5q) tipos II e III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União [Internet]. 2019; Edição: 112; Seção: 1; Página: 125.
58. MS. Ministério da Saúde. Notícia em 08 de setembro de 2020. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47447-ministerio-da-saude-discute-incorporacao-no-sus-de-novo-medicamento-para-atrofia-muscular-espinhal>>. Acesso em 16 out. 2020.
59. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Consulta pública sobre a incorporação do nusinersena para AME dos tipos II e III. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/conitec-abre-consulta-publica-sobre-a-incorporacao-do-nusinersena-para-ame-dos-tipos-ii-e-iii>>. Acesso em 27 Nov. 2020.
60. ClinicalTrials.gov. Busca Nusinersen. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nusinersen&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&slt=&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nusinersen&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&slt=&Search=Apply)>. Acesso em: 16 Nov. 2020.

61. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços de Medicamentos publicada em 04 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 22 Jan. 2021.
62. ANVISA. Parecer da Anvisa sobre o medicamento Onpatro. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351586390201961/?nomeProduto=Onpatro>>. Acesso: 06 Nov. 2020.
63. ANVISA. Bula Profissional Onpatro. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351586390201961/>>. Acesso: 06 Nov. 2020.
64. ANVISA. Registro do Medicamento Patisirana (Onpatro®). RESOLUÇÃO-RE nº 519, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2020. Diário Oficial da União [Internet]. 2020; Edição: 38; Seção: 1; Página: 76. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-519-de-20-de-fevereiro-de-2020-244800609>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
65. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT01960348. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960348?term=NC-T01960348&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
66. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT02510261. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510261?term=NC-T02510261&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
67. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca patisirana. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=patisiran&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=>](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=patisiran&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=>)>. Acesso em: 16 Nov. 2020.
68. Preço do Onpatro. Disponível: <<https://www.drugs.com/price-guide/onpatro>>. Acesso em: 17 Nov. 2020.
69. Cortellis. Onpatro report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 26 Nov. 2020.
70. ANVISA. Registro do Medicamento Voretigene Neparvoveque (Luxturna®). RESOLUÇÃO-RE Nº 2.786, DE 31 DE JULHO DE 2020. Diário Oficial da União [Internet]. 2020; Edição: 150; Seção: 1; Página: 59. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-2.786-de-31-de-julho-de-2020-270708802?inheritRedirect=true&redirect=%2Fconsulta%3Fq%3Dresolu%25C3%25A7%-25C3%25A3o%2520827%26delta%3D75%26publish%3Dpast-week>>. Acesso em: 03 Nov. 2020.
71. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT00999609. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609?term=NC-T00999609&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 03 Nov. 2020.
72. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849-860.
73. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca voretigene neparvovec. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=voretigene+neparvovec&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 03 Nov. 2020.

74. Site [drugs.com](https://www.drugs.com). Preço do Luxturna atualizado em 26/02/2020 nos Estados Unidos. Disponível em: <<https://www.drugs.com/medical-answers/luxturna-cost-3387128/>>. Acesso em 03 Nov. 2020.
75. Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy Drug Discovery Today, April 2019, 24(4): 949-954. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.019>>.
76. Global Pricing. Preço do Luxturna na Alemanha. Disponível em: <<https://globalpricing.com/news/novartis-gene-therapy-luxturna-receives-considerable-added-benefit-in-germany/>>. Acesso em 03 Nov. 2020.
77. Relatório Luxturna. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <[www.nice.org.uk/guidance/hst11](http://www.nice.org.uk/guidance/hst11)>. Acesso em: 03 Nov. 2020.
78. Cortellis. Luxturna report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 26 Nov. 2020.
79. ANVISA. Bula Profissional Zolgensma. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351030622202065/>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
80. ANVISA. Registro do Medicamento Onasemnogênio Abeparvovec-xioi (Zolgensma®). RESOLUÇÃO-RE nº 3.061, DE 14 DE AGOSTO DE 2020. Diário Oficial da União [Internet]. 2020; Edição: 157; Seção: 1; Página: 91. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.061-de-14-de-agosto-de-2020-272511373>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
81. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT02122952. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02122952&country=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 07 Out. 2020.
82. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722.
83. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03306277. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03306277&country=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 07 Out. 2020.
84. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03505099. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03505099&country=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 07 Out. 2020.
85. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca onasemnogene abeparvovec-xioi. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=onasemnogene+abeparvovec-xioi&country=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 07 Out. 2020.
86. European Medicines Agency. Resumo do EPAR destinado ao público. Zolgensma. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_pt.pdf)>. Acesso em: 16 Out. 2020.
87. FDA. Registro de autorização de comercialização. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/126130/download>>. Acesso em 11 Out. 2020.
88. Cortellis. Zolgensma report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 26 Nov. 2020.

89. FDA STATEMENT. 2019. Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>>. Acesso em 11 Out. 2020.
90. Riera R, Bagattini Ângela M, Pachito D. Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®. Cad. Ibero-amer. Dir. Sanit [Internet]. 2019, 8(3):48-59. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/538>
91. Preço Zolgensma nos Estados Unidos da América. Disponível em: <<https://www.drugs.com/news/lifesaving-infants-costs-36-2-1-million-84118.html>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
92. Preço Zolgensma no Japão. Disponível em: <<https://www.nippon.com/en/news/yjj2020051200513/>> Acesso em: 25 Nov. 2020.
93. Preço Zolgensma na Alemanha. Disponível em: <<https://pharmaphorum.com/news/novartis-eyes-smart-deal-for-sma-gene-therapy-in-uk/>>. Acesso em: 06 Nov. 2020.
94. Cortellis. Zolgensma report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 26 Nov. 2020.
95. Alliance for Regenerative Medicine. Disponível em: <<https://alliancerm.org/available-products/>>. Acesso em: 13 Nov. 2020.
96. Eder C, Wild C Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption, Journal of Market Access & Health Policy, 2019, Apr, 7:1, 1600939.

**APÊNDICE 1:**  
**MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA E EDIÇÃO GÊNICA**  
**REGISTRADOS PARA COMERCIALIZAÇÃO NO MUNDO**

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia gênica	Collatogene (beperminogene perplasmid)	Doença arterial obstrutiva periférica, antiparkinsoniano e estimulador de angiogênese	Estimulador do gene HGF	DNA plasmídeo que codifica o gene do fator de crescimento de hepatócitos humanos	Japão (2019)
Terapia gênica	Deltarex-G/ Rexin-G (Mx-dnG1)	Metástase; Sarcoma; Tumor de pâncreas; Tumor de mama; Tumor sólido	Inibidor da ciclina G1; Terapia gênica baseada em retrovírus; Inibidor da angiogênese	Vetor retroviral que transporta uma forma mutante do gene da ciclina-G1	Filipinas (2005 - câncer de mama e pâncreas; 2006 - para metástase e tumores sólidos), Estados Unidos (2007 - câncer de pâncreas; 2008 - sarcoma)
Terapia gênica	Gendicine	Câncer de pulmão de células não pequenas; Carcinoma hepatocelular; Tumor de cabeça e pescoço; Diabetes mellitus	Estimulador do gene TP53	Adenovírus humano recombinante que codifica o gene TP53	China para tratamento de tumor de cabeça e pescoço (2004)
Terapia gênica	Imlygic (talimogene laherparepvec)	Melanoma não ressecável	Estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos	Vírus oncolítico geneticamente modificado	Estados Unidos (2015), Europa (2015) e Austrália (2016)
Terapia gênica	Luxturna (voretigene neparvoveque)	Distrofia hereditária da retina	Fornecer uma cópia normal do gene RPE65 que codifica a proteína de 65 kDa	Terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado	Estados Unidos (2017), União Europeia (2018) e Brasil (2020)
Terapia gênica	MGN-1601	Câncer de mama; Câncer de cólon; Câncer de pulmão; Carcinoma de células renais	Agonista do receptor de ligando CD40; Estimulador do gene CD80; Agonista de TLR-9; Agonista do receptor GM-CSF; Agonista do receptor de IL-7	Vacina de células autólogas tumorais geneticamente modificadas para expressar GM-CSF, IL-7, CD80 e CD154, e incluindo o agonista TLR-9 dSLIM	Índia (2007)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia gênica	Neovasculgen (kambio-genplasmid)	Doença vascular periférica	Estimula o crescimento de vasos sanguíneos colaterais	Terapia gênica com gene VEGF no vetor plasmídeo	Rússia (2011), Ucrânia (2013)
Terapia gênica	Strimvelis	Imunodeficiência de adenosina deaminase	Estimulador do gene ADA (adenosina deaminase)	Células CD34+ autólogas modificadas geneticamente com vetor retrovírus para conter o gene ADA	União Europeia e Reino Unido (2016)
Terapia gênica	Vacina contra Ebola (Zabdeno/Mvabea) / combinação de Ad26.ZEBOV (Zabdeno) e MVA-BN Filo (Mvabea)	Infecção do vírus Ebola; Infecção Filovírus; Infecção Marburg vírus	Zabdeno, uma vacina monovalente baseada no vetor de adenovírus tipo 26 (Ad26) que expressa a glicoproteína variante de Mayinga do vírus Ebola; e vacina MVA-BN Filo (Mvabea), vacina multivalente baseada em vetor que codifica genes para cepas virais de Ebola e Marburg	Combinação de duas vacinas com tecnologia de terapia gênica	União Europeia (2020)
Terapia gênica	Zolgensma (onasemnogene abeparvec-xioi)	Atrofia muscular espinhal	Fornecer uma cópia do gene que codifica a proteína SMN humana	Terapia genética baseada em vetores de vírus adeno-associados	Estados Unidos (2019), Japão (2020), Europa (2020) e Brasil (2020)
Terapia gênica	Zynteglo (betibeglogene autotemcel, LentiGlobin, BB305)	Beta talassemia; Anemia falciforme	Estimulador do gene HBB	Terapia genética ex-vivo de beta-globina autóloga com vetor lentiviral que insere cópias funcionais do gene beta globina	União Europeia (2019)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Tecartus (brexucabtagene autoleucl)	Leucemia linfobástica aguda; Leucemia linfoblástica crônica; Linfoma de células do manto	Modulador de antígeno de linfócito B do tipo CD19	Células T autólogas geneticamente modificadas com vetor retroviral para expressar um receptor de antígeno quimérico (chimeric antigen receptor - CAR) anti-CD19	Estados Unidos (2020)
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Kymriah (tisagenlecleucl)	Doença de Hodgkin; Leucemia linfoblástica aguda de células B; Linfoma do centro folicular; Linfoma difuso de células B grandes; Mieloma múltiplo; Linfoma; Linfoma não-Hodgkin; Tumor do sistema nervoso central	Modulador de CD19 do antígeno de linfócitos B	Células T autólogas modificadas geneticamente para expressar o receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (chimeric antigen receptor - CAR)	EUA (2017), Canadá, União Europeia, Austrália e Suíça (2018), e Japão (2019)
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Yescarta (axicabtagene ciloleucl)	Tipos de Leucemias e Linfomas	Modulador de CD19 do antígeno de linfócitos B	Células T autólogas modificadas geneticamente para expressar o receptor de antígeno quimérico (chimeric antigen receptor - CAR)	EUA (2017); União Europeia (2018); Canadá (2019); Japão (pré-registrado)
Terapia celular	Alofisel (darvadstrocel)	Fístulas perianais complexas em pacientes com doença de Crohn	Efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios em locais de inflamação	Terapia com células-tronco alogênicas	União Europeia (2018)
Terapia celular	Cartistem	Defeitos da cartilagem do joelho	Regeneração da cartilagem	Células-tronco mesenquimais derivadas de sangue de cordão umbilical humano alogênico	Coreia do sul (2012)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia celular	Cellgram-AMI; Hearticellgram®-AMI	Infarto agudo do miocárdio	Melhora a fração de ejeção em pacientes com IAM reperfundido por angioplastia coronariana	Células-tronco mesenquimais intracoronárias derivadas da medula óssea autólogas	Coreia do sul (2011)
Terapia celular	Células progenitoras hematopoéticas  Nomes Comerciais: Allocord Clevacord Ducord Hemacord	Distúrbios que afetam o sistema hematopoético	Reconstituição hematopoética e imunológica	Transplante de células progenitoras hematopoéticas de doadores não relacionados	Estados Unidos (2016)
Terapia celular	Cupistem	Tratamento da fístula de Crohn	Reduzir a inflamação e regenerar tecidos articulares danificados	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo autólogo	Coreia do sul (2012)
Terapia celular	Gintuit	Ferida vascular criada cirurgicamente no tratamento de condições mucogengivais	Mecanismo de ação não estabelecido	Cultura de Ceratinócitos e Fibroblastos Alogênicos	Estados Unidos (2018)
Terapia celular	Habeo	Doença cardiovascular; Doença de Crohn; Disfonia; Ferimentos; Cirrose hepática; Doença do neurônio motor; Lesão muscular; Osteoartrite; Osteonecrose; Doença de Raynauds; Esclerodermia; Incontinência urinária de esforço; Lesão térmica; Cicatrização de feridas	Modulador de colágeno	Terapia com células-tronco derivadas de tecido adiposo	Rússia (2012)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia celular	Holoclar	Deficiência grave de células-tronco límbicas no olho	Regenera o epitélio funcional da córnea	Terapia celular autóloga baseada em células epiteliais da córnea humana expandido ex vivo	União europeia (2015)
Terapia celular	KeraHeal	Tratamento de queimaduras de segundo grau	-	Terapia celular baseada em queratinócitos autólogos	Coreia do Sul (2006)
Terapia celular	LaViv (Azficel-T)	Melhora de rugas nasolabiais moderadas a graves em adultos	Mecanismo de ação não foi estabelecido	Terapia celular baseada em fibroblastos autólogos	Estados Unidos (2011)
Terapia celular	Neuronata-r (lenzumestrocel)	Esclerose Lateral Amiotrófica	Efeito neuroprotetor e alívio da progressão de doenças relacionadas a células nervosas motoras, regulação imune e inflamatória	Terapia autóloga com células-tronco mesenquimais da medula óssea	Coreia do sul (2014)
Terapia celular	Queencell	Distúrbios do tecido conjuntivo	Regeneração do tecido adiposo subcutâneo	Célula-tronco mesenquimal autóloga	Coreia do sul (2010)
Terapia celular	Stemirac	Lesão da medula espinal	-	Células-tronco mesenquimais autóloga	Japão (2018)
Terapia celular	Stempeucel	Isquemia crítica de membros	Imunomodulador e anti-inflamatório. Promove angiogênese e regeneração dos tecidos	Células mesenquimais alogênicas cultivadas ex-vivo	Índia (2017)
Terapia celular	Temcell	Doença de enxerto contra hospedeiro após transplante de células-tronco hematopóéticas	-	Célula-tronco mesenquimal alogênica	Japão (2015)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia celular	Holoclar	Deficiência grave de células-tronco límbicas no olho	Regenera o epitélio funcional da córnea	Terapia celular autóloga baseada em células epiteliais da córnea humana expandido ex vivo	União europeia (2015)
Terapia celular/ Produto de engenharia de tecidos	Carticel	Doença na cartilagem	Implante de condrócitos	Terapia autóloga de cultura de condrócitos	Estados Unidos (1998)
Terapia celular/ Produto de engenharia de tecidos	MACI	Implante usado para reparar defeitos de cartilagem nas extremidades dos ossos da articulação do joelho	Mecanismo de ação não foi estabelecido	Matriz contendo condrócitos autólogos expandidos ex vivo, cultivados numa membrana de colágeno tipo I/III de origem porcina	União Europeia (2013) e Estados Unidos (2016). Retirado em 2014 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos de falha de mercado
Terapia celular/ Produto de engenharia de tecidos	Ossron	Defeitos ósseos	Liberação de fator osteogênico de longa duração	Implante de células ósseas autólogas	Coreia do Sul (2009)
Terapia celular/ Produto de engenharia de tecidos	Spherox	Defeitos da cartilagem na articulação do joelho	Melhora da função articular com a produção de novo tecido	Condrócitos autólogos	Alemanha (2007) e União Europeia (2017)
Imunoterapia à base de células	Apceden	Câncer colorretal; Câncer de pulmão de células não pequenas; Câncer de ovário; Câncer de próstata	Estimulação do sistema imune	Vacina com células dendríticas derivadas de monócitos maduros autólogos	Índia (2017)
Imunoterapia à base de células	CreaVax RCC	Carcinoma de células renais metastático	Estimulador do sistema imune	Vacina com células dendríticas autólogas	Coreia do sul (2007)
Imunoterapia à base de células	DCVax-Brain	Glioblastoma	Estimulação do sistema imune	Vacina com células dendríticas autólogas combinadas com lisado das células tumorais do paciente	Alemanha (2014)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Imunoterapia à base de células	Immuncell-LC	Tumor cerebral; Câncer; Glioblastoma; Carcinoma hepatocelular; Tumor pulmonar; Neuroblastoma; Tumor de ovário; Tumor de pâncreas; Tumor de colo uterino	Estimulador do sistema imune	Terapia de células autólogas com base em células assassinas induzidas por citocinas e linfócitos T citotóxicos	Coreia do Sul (2007)
Imunoterapia à base de células	Provenge (sipuleucel-T)	Câncer de próstata metastático refratário a hormônio	Indução de resposta imune dirigida contra a fosfatase ácida prostática	Imunoterapia celular com células mononucleares CD54+ autólogas geneticamente modificada com fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos fosfatase ácida prostática	Estados Unidos (2010); Islândia, Liechtenstein e Noruega (2013). Retirado em 2015 da União Europeia a pedido do fabricante
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Kynamro (mipomersen)	Hipercolesterolemia familiar	Inibidor do gene APOB	Oligonucleotídeo anti-sentido inibidor do RNA mensageiro para a apolipoproteína B-100	Estados Unidos (2013), México, Argentina, Coreia do Sul e Peru (2014). EMA negou autorização em 2013
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Spinraza (nusinersena)	Atrofia muscular espinhal	Produção da proteína funcional SMN relacionada com a sobrevivência do neurônio motor	Oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2.	Estados Unidos (2016), União Europeia, Canadá, Japão, Austrália, Brasil, Suíça e Coreia do Sul (2017); China, Taiwan e Rússia (2019)
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Tegsedi (inotersen)	Neuropatia amiloideose hereditária por transtirretina; Cardiomiopatia lipotóxica	Inibidor de transtirretina; Inibidor do gene TTR; Inibidor da deposição de proteínas amilóides	Oligonucleotídeo anti-sentido inibidor que impede a síntese da proteína da transtirretina humana	União Europeia (2018), Brasil (2019)

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Viltepso (viltolarsen)	Distrofia muscular de Duchenne	Modulador do gene DMD	Oligonucleotídeo anti-sentido projetado para "pular" o exon 53 do gene da distrofina	Estados Unidos e Japão (2020)
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Waylivra (volanesorsen)	Hiperlipoproteinemia tipo I; Lipodistrofia	Inibidor do gene da apolipoproteína C3	Oligonucleotídeo anti-sentido inibidor do RNA mensageiro para a apolipoproteína C3	União Europeia (2019)
Terapia com RNA de interferência	Givlaari (givosiran)	Porfiria hepática; Porfiria aguda intermitente	Inibidor da 5-Aminolevulinato sintetase	RNA de interferência pequeno (siRNA) projetado para bloquear a expressão de ácido aminolevulinico sintetase 1 (ALAS1)	EUA (2019) e União Europeia (2020)
Terapia com RNA de interferência	Onpattro (patisirana)	Amiloidose hereditária	Redução dos depósitos amiloides nos tecidos	RNA de interferência pequeno (siRNA) projetado para bloquear a expressão da transtirretina TTR	Estados Unidos (2018), União Europeia (2018), Brasil (2020)

Elaboração própria, baseada em pesquisa na base de dados Cortellis, órgãos regulatórios: Anvisa, EMA e FDA; site Alliance for Regenerative Medicine<sup>95</sup> e Eder & Wild 201996.

Legenda: HGF – Fator de crescimento de hepatócito; gene TP53: gene supressor de tumor; gene APOB: apolipoproteína B; CAR: receptor do antígeno quimérico; gene HBB: gene beta-hemoglobina; RPE65 gene: retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein gene; receptor TLR9: é um importante receptor expresso nas células do sistema imunológico; receptor GM-CSF: receptor do fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; receptor de IL-7: receptor de interleucina 7; SMN: neurônio motor espinhal; gene ADA: gene que codifica a proteína Adenosina Deaminase; gene DMD: gene que codifica a proteína distrofina.

## **APÊNDICE 2:**

**MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA E EDIÇÃO GÊNICA EM  
FASE III DE ESTUDO (STATUS CONSULTADO NO PERÍODO ENTRE  
SETEMBRO E OUTUBRO DE 2020)**

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica	Aglatimagene besadenovec	Tipos de Câncer	Estimulador de timidina quinase	Terapia genética baseada em adenovírus	NCT03313596 (carcinoma hepatocelular)	Recrutando participantes	Dezembro/2019 (parou de atualizar em fevereiro de 2019)
					NCT01436968 (câncer de próstata)	Recrutando participantes	Dezembro de 2022
Terapia gênica	Alferminogene tadenovec	Angina	Estimulador do gene FGF4	Terapia genética baseada em adenovírus	NCT02928094	Sem recrutamento. Pesquisa não iniciada, previsão em junho/2021	Dezembro/2022
Terapia gênica	Beremagene geperpavec	Epidermólise bolhosa distrofica	Estimulador do gene COL7A1	Terapia genética baseada em vírus de herpes	NCT04491604	Recrutando participantes	Agosto/2021
Terapia gênica	Donaperminogene seltoplasmid (VM202)	Angina; Insuficiência cardíaca; Doença arterial coronária; Úlcera do pé diabético; Neuropatia diabética; Isquemia; Doença do neurônio motor; Doença arterial obstrutiva periférica	Estimulador do gene HGF	Terapia genética baseada em plasmídeo	NCT02427464	Completo	-
					NCT02563522	Ativo, não recrutando	Dezembro/2019
					NCT04469270	Sem recrutamento. Pesquisa não iniciada, previsão em agosto/2020	Outubro/2021
Terapia gênica	Etranacogene dezaparvovec ou AMT-061	Hemofilia tipo B; Deficiência do fator IX de coagulação	Estimulador do gene F9 gene; modulador do Factor IX	Terapia gênica baseada em vírus adeno-associado	NCT03569891	Ativo, não recrutando	Agosto/2024

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica	FCX-007	Epidermólise bolhosa distrófica	Estimulador do gene COL7A1; Modulador do colágeno VII	fibroblastos autólogos dérmicos humanos geneticamente modificados projetados ex vivo com vetor lentiviral contendo o gene COL7A1 humano para produzir colágeno funcional VI	NCT04213261	Recrutando participantes	Novembro/2035
Terapia gênica	Fidanacogene elaparovec	Hemofilia tipo B; Deficiência do Fator IX de coagulação	Estimulador do gene F9; Modulador do fator IX de coagulação	Terapia genética baseada vírus adeno-associado contendo o gene F9	NCT03861273	Recrutando participantes	Maió/2027
Terapia gênica	FLT-180a	Hemofilia tipo B; Deficiência do Fator IX de coagulação	Estimulador do gene F9	Terapia genética baseada em vírus adeno-associado contendo o gene F9	NCT03641703 (Fase 2/3)	Recrutando participantes	Dezembro/2035
Terapia gênica	Invossa (Tonogonchonel-L, Tissuegene-C, Tissuegene-Cs, TG-C)	Osteoartrite	Estimulador do gene TGFBI	Terapia gênica com retrovírus para regeneração da cartilagem	NCT03383471	Desconhecido (registro há mais de dois anos sem atualização)	Março/2020
					NCT03291470	Não recrutando	Setembro/2021
					NCT02072070	Completo	-
					NCT03412864 (estudo observacional)	Ativo, não recrutando	Julho/2023
					NCT03203330	Ativo, não recrutando	Outubro/2024

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica	Lenadogene nolparvovec (GS-010)	Atrofia ótica hereditária de Lebers	Estimulador do gene MT-ND4	Terapia gênica baseada em vírus adeno-associado contendo o gene ND4	NCT03406104	Ativo, não recrutando	Agosto/2022
					NCT03293524	Ativo, não recrutando	Junho/2024
					NCT02652767	Completo	-
					NCT02652780	Completo	-
Terapia gênica	Lenti-D (elivaldogene autotemcel)	Adrenoleucodistrofia Cerebral	Estimulador do gene ABCD1	Terapia com células-tronco autólogas com lentivírus	NCT03852498	Recrutando participantes	Fevereiro/2024
					NCT02698579 (estudo observacional)	Recrutamento por convite	Maiço/2037
Terapia gênica	LYS-SAF-302	Síndrome Sanfilippo (mucopolissacarídeos, tipo: III-A)	Estimulador do gene SGSH e gene SUMF1	Terapia genética baseada em vírus adeno-associado contendo o gene SGSH/SUMF1	NCT03612869	Ativo, não recrutando	Março/2022
Terapia gênica	Ofranergene obadenovec (VB-111)	Câncer de tireoide, pulmão e ovário e glioblastoma	Modulador de CD95; modulador de receptor TNF	Terapia gênica baseada em adenovírus	NCT03398655 (câncer de ovário)	Recrutando participantes	Junho/2023
Terapia gênica	OncoVAX	Câncer de cólon	Estimulação do sistema imune	Vacina de célula autóloga geneticamente modificada	NCT02448173	Recrutando participantes (registro há mais de cinco anos sem atualização)	Julho/2022
Terapia gênica	Prademagene zamikeracel ou EB-101	Epidermólise bolhosa distrófica	Estimulador do gene COL7A1	Terapia genética baseada em retrovírus com células autólogas	NCT04227106	Recrutando participantes	Março/2021

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica	Pexastimogene devacirepvec (JX-594)	Hepatocellular Carcinoma	O vírus mata as células cancerosas por lise e também expressa fatores que ajudam a iniciar uma resposta imune antitumoral	Terapia gênica com vírus oncolítico (vaccinia)	NCT02562755	Ativo, não recrutando	Dezembro/2020
Terapia gênica	Simoladagene autotemcel	Deficiência de adenosina desaminase	Estimulador do gene ADA	Terapia com células-tronco autóloga modificada geneticamente com vetor lentiviral	NCT04140539 Após o término deste os pacientes serão convidados a participar de estudo observacional (NCT04049084) com estimativa de finalização em agosto/2035	Suspensão (Recrutamento em espera por motivos comerciais)	Fevereiro/2021
Terapia gênica	Timrepigene emparvovec	Coroideremia	Estimulador do gene CHM	Terapia gênica baseada em vírus adeno-associado	NCT03496012	Ativo, não recrutando	Novembro/2020
Terapia gênica	Vacina BNT162 (BNT162b1 e BNT162b2)	SARS-CoV-2; COVID-19	Estimulador do sistema imune	Vacina de RNA mensageiro que codifica o domínio de ligação ao receptor da proteína spike	NCT04368728	Recrutando participantes	Janeiro/2023

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica	Vacina mRNA-1273	SARS-CoV-2; COVID-19	Estimulador do sistema imune	Vacina de RNA mensageiro que codifica a glicoproteína S (spike) pré-fusão	NCT04470427	Ativo, não recrutando	Outubro/2022
Terapia gênica	Valoctocogene roxaparvovec (BMN 270)	Hemofilia tipo A; Deficiência do fator VIII de coagulação	Estimulador do gene F8	Terapia gênica baseada em vírus adeno-associado	NCT03370913	Ativo, não recrutando	Setembro/2023
					NCT03392974	Ativo, não recrutando	Março/2024
					NCT04323098	Ainda não está recrutando	Dezembro/2025
Terapia gênica	Vocimagene amiretrorepevc + 5-fluorouracil	Glioma; Linfoma; Oligodendroglioma; Câncer de bexiga; Glioblastoma; Astrocitoma anaplásico; Tumor sólido	Estimulador do gene CDA; Inibidor da citosina desaminase	Terapia genética baseada em retrovírus	NCT02414165	Terminado	Dezembro/2019
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	BB2121 ou Idecap-tagene Cicleucel	Mieloma múltiplo refratário	Modulador do receptor APRIL	Células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti maturação de célula B	NCT03651128	Recrutando participantes	Novembro/2025

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Células autólogas CAR-T	Leucemia linfoblástica aguda B recidivante ou refratária; Leucemia Mielóide aguda	Modulador de CD19 do antígeno de linfócitos T	Células T autólogas geneticamente modificadas (usando um vetor retroviral) para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19	NCT03027739 (Fase 2/3)	Recrutando participantes	Dezembro/2020
					NCT04257175 (Fase 2/3)	Recrutando participantes	Dezembro/2023
					NCT03937544 (Fase 2/3)	Recrutando participantes	Março/2024
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Ciltacabtagene autoleucel	Mieloma Múltiplo	Modulador do receptor APRIL	Células T autólogas geneticamente modificadas (usando um vetor retroviral) para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T)	NCT04181827	Recrutando participantes	Abril/2026
Terapia gênica - Imunoterapia à base de células CAR-T	Lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	Leucemia linfoblástica aguda de células B; Leucemia linfocítica crônica; Linfoma de células do manto; Linfoma do centro folicular; Linfoma difuso de células B grandes; Linfoma de células B	Modulador de CD19 do antígeno de linfócitos B	Células T autólogas geneticamente modificadas (usando um vetor retroviral) para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19	NCT03575351	Recrutando participantes	Janeiro/2024

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia celular	ATIR101	Tratamento adjuvante no transplante de células-tronco hematopoéticas para uma doença maligna	Restaurar os níveis de linfócitos em pacientes submetidos a transplante de células-tronco de um doador familiar parcialmente compatível (haploidêntico)	Leucócitos enriquecidos com linfócitos T usando tratamento fotodinâmico	NCT02999854	Ativo, não recrutando	Novembro/2021
Terapia celular	CardiAMP cell therapy	Angina; Doença isquêmica do coração; Infarto do miocárdio	-	Terapia com células-tronco autólogas	NCT02438306	Recrutando participantes	Dezembro/2022
					NCT03455725	Ainda não está recrutando	Dezembro/2026
Terapia celular	Cardiocyte	Insuficiência Cardíaca Isquêmica Crônica Isquemia crítica de membro Infarto agudo do miocárdio	Estimulador de angiogênese	Terapia com células-tronco autólogas expandidas ex-vivo	NCT03418233	Recrutando participantes	Dezembro/2020
					NCT03418233	Recrutando participantes	Dezembro/2020
					NCT03404063	Recrutando participantes	Dezembro/2020
Terapia celular	Cerecellgram	Lesão crônica da medula espinhal	Regeneração neuronal da medula espinhal	Terapia autóloga com células-tronco mesenquimais	NCT01676441	Recrutando participantes	Março/2020
Terapia celular	FCR-001	Rejeição de transplante renal	Indução de tolerância imune	Terapia com células-tronco alogênicas criopreservadas	NCT03995901	Recrutando participantes	Abril/2026

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia celular	MDR-101	Rejeição de transplante renal	Indução de tolerância imunológica funcional em receptores de antígeno leucocitário humano (HLA)	Terapia alogênica com células-tronco	NCT03363945	Recrutando participantes	Janeiro/2022
Terapia celular	MesoPher	Mesotelioma	Imunoterapia	Terapia celular baseada em células dendríticas	NCT03610360	Recrutando participantes	Janeiro/2021
Terapia celular	MultiStem (HLCM051)	AVE aguda	Prevenção de apoptose, inibição de processos inflamatórios e produção de fatores que recrutam células-tronco endógenas ou células progenitoras	Células progenitoras adultas multipotentes derivadas da medula óssea alogênica expandidas ex-vivo	NCT02961504	Recrutando participantes	Dezembro/2022
Terapia celular	NiCord (omidubicel)	Neoplasias hematológicas	Utiliza a pequena molécula de nicotinamida (NAM), como uma abordagem epigenética para inibir a diferenciação e aumentar a migração	Células-tronco / progenitoras composto de células alogênicas expandidas ex vivo de uma unidade inteira de sangue do cordão umbilical	NCT02730299	Ativo, não recrutando	Dezembro/2020
					NCT04260698	Recrutando participantes	Dezembro/2024

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia celular	NurOwn (MSC-NTF cells)	Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	Fatores neurotróficos são fatores de sobrevivência potentes para neurônios embrionários, neonatais e adultos e são considerados potenciais candidatos terapêuticos para ELA	Células mesenquimais derivadas da medula óssea autólogas expandidas ex-vivo e induzidas a secretar fatores neurotróficos	NCT03280056	Ativo, não recrutando	Dezembro/2020
Terapia celular	PLX-PAD	Isquemia crítica de membro com pequena perda de tecido (Rutherford Categoria 5)	As células liberam biomoléculas solúveis que estimulam os próprios mecanismos regenerativos do corpo	Terapia celular alogênica derivada da placenta	NCT03451916	Recrutando participantes	Dezembro/2021
		Tratamento de lesão muscular após artroplastia por fratura de quadril			NCT03006770	Recrutando participantes	Março/2022
Terapia celular	Revascor (rexlemestrocel-L)	Dor lombar crônica	Regeneração do disco	Terapia alogênica com células-tronco mesenquimais	NCT02032004	Ativo, não recrutando	Maió/2020
		Tratamento da insuficiência cardíaca	Reparar e/ou restaurar a estrutura e função do miocárdio danificado		NCT02412735	Ativo, não recrutando	Março/2021

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia celular	REX-001 (Rexmylo-cel)	Úlceras isquêmicas em indivíduos com isquemia crítica de membros categoria 4 e 5 de Rutherford e diabetes mellitus	Modulação imunológica e regeneração de tecidos	Células mononucleares autólogas da medula óssea	NCT03111238	Recrutando participantes	Outubro/2020
					NCT03174522	Recrutando participantes	Outubro/2021
Terapia celular	Rexlemestrocel-L	Dor lombar crônica; Doença degenerativa do disco	Estimulador de Osteogênese	Células precursoras mesenquimais alogênicas	NCT02412735	Ativo, não recrutando	Março/2021
Terapia celular	Tabelecleucel	Neoplasia hematológica; Doença linfoproliferativa; Carcinoma nasofaríngeo; Doença linfoproliferativa pós-transplante	Resposta imune com células T anteriormente sensibilizadas com o vírus	Células T de doadores terceiros expostas aos antígenos do vírus Epstein-Barr; Terapia celular alogênica.	NCT03394365	Recrutando participantes	Novembro/2020
					NCT03392142	Recrutando participantes	Novembro/2020
Imunoterapia à base de células	APDC	Câncer Colorretal Metastático	Estimulador do sistema imune	Vacina baseada em células dendríticas	NCT02503150	Ativo, não recrutando	Dezembro/2020
Imunoterapia à base de células	Bizalimogene ralaplasmid	Neoplasias e Infecção por papilomavírus	Modulador da proteína E6 e E7 do papilomavírus humano	Vacina de DNA + eletroporação com CELLECTRA™	NCT03185013	Ativo, não recrutando	Abril/2021
					NCT03721978	Recrutando participantes	Maió/2021
Imunoterapia à base de células	ICT-107	Glioblastoma	Modulador do receptor da tirosina quinase ErbB2 e outros	Vacina baseada em células dendríticas	NCT02546102	Suspensão (incapacidade do fabricante de garantir recursos financeiros suficientes para concluir o estudo)	Dezembro/2021

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Imunoterapia à base de células	Stapuldencel-T (DCVAC/PCa)	Câncer de próstata refratário a hormônio	Estimulador do sistema imune	Vacina baseada em células dendríticas	NCT02111577	Completo	Janeiro/2020
Imunoterapia à base de células	Tab-cel (Tabelecleucel)	Doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao vírus Epstein-Barr	Estimulação do sistema imune	Imunoterapia alogênica de células T	NCT03392142	Ativo, não recrutando	Novembro/2020
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Aganirsen	Rejeição de transplante de córnea; Edema macular diabético; Oclusão venosa retiniana; degeneração macular úmida relacionada à idade	Inibidor do gene IRS1	Oligonucleotídeo anti-sentido	NCT02947867 (fase 2/3)	Desconhecido (registro há mais de dois anos sem atualização)	Dezembro/2019
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Eplontersen ou AKCEA-TTR-LRx	Neuropatia amilóide familiar; Doença miocárdica	Inibidor de deposição de proteína amilóide; Inibidor do gene TTR; Inibidor de transtiretina	Oligonucleotídeo anti-sentido	NCT04136184	Recrutando participantes	Janeiro/2024
					NCT04136171	Recrutando participantes	Junho/2024
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Imetelstat	Leucemia mielóide aguda; Síndrome mielodisplásica; Mielofibrose	Inibidor de Telomerase; Estimulador de apoptose	Oligonucleotídeo anti-sentido	NCT02598661	Recrutando participantes	Mairo/2023
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Tofersen sodium	Doença do neurônio motor	Inibidor do gene SOD1	Oligonucleotídeo anti-sentido	NCT02623699	Recrutando participantes	Julho/2021

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Tominersen	Doença de Huntington	Inibidor do gene HTT	Oligonucleotídeo anti-sentido	NCT03761849	Ativo, não recrutando	Julho/2022
					NCT03842969	Recrutando participantes	Junho/2024
Terapia com RNA de interferência	ARO-AAT	Deficiência de alfa-1 antitripsina; Doença hepática	Inibidor do gene SERPINA1	RNA de interferência pequeno (siRNA)	NCT03945292 (fase 2/3)	Recrutando participantes	Maiço/2023
Terapia com RNA de interferência	Cosdosiran	Glaucoma; Lesão ocular	Inibidor do gene CASP2	RNA de interferência pequeno (siRNA)	NCT02341560 (Fase 2/3)	Encerrado (uma análise provisória não garante a continuidade da inscrição)	Julho/2020
Terapia com RNA de interferência	Fitusiran	Deficiência do Factor IX; Deficiência do fator VIII	Inibidor da antitrombina III	RNA de interferência pequeno (siRNA)	NCT03417102	Ativo, não recrutando	Junho/2021
					NCT03417245	Ativo, não recrutando	Agosto/2021
					NCT03549871	Recrutando participantes	Março/2022
					NCT03754790	Recrutando participantes	Janeiro/2026
Terapia com RNA de interferência	Nedosiran	Doença renal em estágio final; Hiperocalúria	Inibidor do gene LDHA	RNA de interferência pequeno (siRNA) que silencia o gene da desidrogenase lactato A (LDHA)	NCT04042402	Recrutamento por convite	Dezembro/2023

Tipo de Terapia	Nome do Componente Ativo	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Identificador no ClinicalTrials.gov	Status no ClinicalTrials.gov	Data (estimada) de finalização no ensaio clínico
Terapia com RNA de interferência	QPI-1002	Rejeição de transplante renal; Lesão renal	Inibidor do gene TP53	RNA de interferência pequeno (siRNA) que inibe o p53 temporariamente e reversivelmente	NCT02610296	Completo	Maio/2020
					NCT03510897	Ativo, não recrutando	Julho/2021
Terapia com RNA de interferência	Vutrisiran	Neuropatia amilóide familiar	Inibidor do gene TTR	RNA de interferência pequeno (siRNA)	NCT03759379	Ativo, não recrutando	Maio/2024
					NCT04153149	Recrutando participantes	Junho/2025

Elaboração própria, baseada em pesquisa na base de dados Cortellis e atualização no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

**APÊNDICE 3:**  
**PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA COM REGISTRO  
RETIRADO DA EUROPA E DOS ESTADOS UNIDOS**

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)	Local, motivo e data de exclusão
Terapia gênica	Glybera (alipogene tiparvovec)	Tratamento de adultos com deficiência da lipoproteína lipase (uma enzima responsável pela decomposição das gorduras)	Promove a expressão do gene da LPL <sup>S447X</sup>	Terapia genética baseada em vírus adeno-associado	Registrado na União Europeia (2012)	Retirado em 2017 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos comerciais
Terapia gênica	Zalmoxis (nalotimagene carmaleucel)	Doença do enxerto/hospedeiro	Modulador de timidina quinase	Células T autólogas geneticamente modificadas que expressam um gene suicida de timidina quinase do vírus herpes simplex sensível ao ganciclovir	Registrado na União Europeia (2016)	Retirado em 2020 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos comerciais
Terapia gênica	Simoladagene autotemcel	Deficiência de adenosina desaminase	Estimulador do gene ADA	Terapia celular autóloga geneticamente modificada	NCT04140539	Ensaio clínico suspenso por motivos comerciais
Terapia celular/ produto de engenharia de tecidos	Chondro Celect (Condrócitos autólogos)	Reparação de deficiência na cartilagem do joelho	Mecanismo de ação não foi estabelecido	Células autólogas de cartilagem, viáveis expandidas ex vivo	Registrado na União Europeia (2009)	Retirado em 2016 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos comerciais
Terapia celular/ produto de engenharia de tecidos	MACI	Implante usado para reparar defeitos de cartilagem nas extremidades dos ossos da articulação do joelho	Mecanismo de ação não foi estabelecido	Matriz contendo condrócitos autólogos expandidos ex vivo, cultivados numa membrana de colágeno tipo I/III de origem porcina	Registrado na União Europeia (2013) e Estados Unidos (2016)	Retirado em 2014 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos comerciais

Tipo de Terapia	Nome Comercial (Componente Ativo)	Indicação Clínica	Mecanismo de Ação	Característica da tecnologia	Local registrado (ano)	Local, motivo e data de exclusão
Imunoterapia à base de células	Provenge (Sipuleucel-T)	Câncer de próstata metastático refratário a hormônio	Indução de resposta imune dirigida contra a fosfatase ácida prostática	Imunoterapia celular com células CD54+ autólogas geneticamente modificada com PAP-GM-CSF	Registrado nos Estados Unidos (2010) e na União Europeia (2013)	Retirado em 2015 da União Europeia a pedido do fabricante por motivos comerciais
Terapia com oligonucleotídeo anti-sentido	Vitravene (fomivirsen)	Retinite por Citomegalovírus em pacientes imunocomprometidos	Inibição da replicação do vírus	Oligonucleotídeo anti-sentido que bloqueia a tradução do RNA mensageiro do vírus	Registrado na União Europeia (1999) e Estados Unidos (1998)	Retirado em 2002 da União Europeia e 2006 dos Estados Unidos a pedido do fabricante por motivos comerciais

Elaboração própria, baseada em pesquisa na base de dados Cortellis, site Alliance for Regenerative Medicine<sup>95</sup> e Eder & Wild 2019<sup>96</sup>.

Legenda: LPLS447X: lipoproteína lipase; PAP-GM-CSF: fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos ligado à fosfatase ácida prostática; ADA: Adenosine Deaminase.

