

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia**

DESAFIOS PARA INTRODUÇÃO DE TERAPIA GÊNICA NO BRASIL

Eduardo de Novaes Brechiani

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador:
Prof^a. Dr^a. Irene Satiko Kikuchi

São Paulo
2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus pais, que sempre me proporcionaram oportunidades valiosas, o que criou uma base sólida, permitindo-me estudar na melhor universidade da América Latina. A base e a força que eles me deram foram essenciais para seguir em frente. Sou igualmente grato às minhas irmãs, que sempre me incentivaram a ser quem eu sou e nunca ter medo disso.

Um agradecimento especial à minha madrinha, que sempre foi uma segunda mãe para mim. Seu apoio incondicional e os ensinamentos sobre a importância do esforço para alcançar meus objetivos foram fundamentais na minha jornada.

À minha melhor amiga, Marcella, sou eternamente grato por me acolher nos momentos de desespero e por sempre me dar forças para continuar. Agradeço também aos meus amigos da faculdade, que tornaram a experiência universitária mais leve e prazerosa.

Não posso deixar de mencionar meus professores, desde a escola até a faculdade, que contribuíram significativamente para a minha formação como profissional. Um agradecimento especial à minha orientadora, Irene Satiko, que sempre foi muito solícita e me apoiou na conclusão da minha última etapa acadêmica.

Por fim, agradeço ao Igor, meu namorado, que me incentiva todos os dias a ser uma pessoa melhor e a confiar em mim mesmo.

RESUMO

BRECHIANI, E. **Desafios para introdução de terapias gênicas no Brasil.**

2025. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia (Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2025).

Este trabalho visou avaliar os desafios enfrentados na introdução de terapias gênicas no Brasil e a pesquisa explorou principalmente as vertentes: aspectos regulatórios, acesso aos medicamentos, condução de pesquisa clínica e questões bioéticas. Ao detalhar as quatro vertentes destacadas, a pesquisa evidenciou que, apesar dos avanços globais, da aprovação de diversos produtos em países como os Estados Unidos e do estabelecimento de uma legislação alinhada às principais agências reguladoras internacionais, o acesso às terapias gênicas ainda é muito limitado no Brasil. Apesar do acesso dificultado, ainda há oportunidades para melhorar e facilitar a introdução de terapias gênicas no país: investimento em infraestrutura, estabelecimento de um setor regulado robusto e maduro e avanço nas discussões quanto à ética de tratamentos gênicos que envolvem linhas germinativas.

Palavras-chave: Terapia gênica; Desafios relacionados à terapia gênica; Introdução de terapias gênicas no Brasil.

ABSTRACT

BRECHIANI, E. **Challenges for the Introduction of Gene Therapies in Brazil.** 2025. Final Graduation Project in Pharmacy (Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, 2025).

This work aimed to evaluate the challenges faced in the introduction of gene therapies in Brazil. The research primarily explored aspects such as regulatory issues, access to drug products, the conduct of clinical research, and bioethical concerns. By detailing the four highlighted aspects, the research demonstrated that, despite global advancements, the approval of various products in countries such as the United States, and the establishment of legislation aligned with major international regulatory agencies, access to gene therapies remains highly limited in Brazil. Despite the challenges in access, there are still opportunities to improve and facilitate the introduction of gene therapies in the country: investment in infrastructure, the establishment of a robust and mature regulated sector, and progress in discussions regarding the ethics of gene treatments involving germline lines.

Keywords: Gene therapy; Challenges related to gene therapy; Introduction of gene therapies in Brazil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

FDA: *Food and Drug Agency*

EMA: *European Medicines Agency*

EUA: Estados Unidos da América

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IN: Instrução Normativa

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO.....	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4. Cenário regulatório para o registro de terapias gênicas.....	10
4.1. Contexto brasileiro	10
4.2. Análise comparativa: regulamentação brasileira frente às normas da EMA e do FDA	11
5. Acesso à terapia gênica	13
6. Pesquisa clínica e questões éticas.....	16
7. Perspectivas.....	21
8. CONCLUSÃO.....	22
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1. INTRODUÇÃO

Conforme definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na Resolução da Diretoria Colegiada Nº 505/2021, a terapia gênica é um produto biológico cujo componente ativo consiste em ácido nucleico recombinante. Este produto pode ter como objetivo regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico (ANVISA, 2021). Em outras palavras, a terapia genética é uma abordagem inovadora que corrige ou substitui genes defeituosos a fim de tratar ou prevenir doenças.

Desde a realização do primeiro tratamento com células modificadas por genes em um ensaio clínico aprovado em 1989, a terapia gênica evoluiu consideravelmente e é atualmente reconhecida como uma opção promissora para o tratamento de diversas doenças humanas (DUNBAR et al., 2018). Tal avanço é atribuído a progressos tecnológicos e ao aumento da experiência na área de biologia molecular e biotecnologia, estabelecendo-se como uma solução viável para condições anteriormente consideradas intratáveis, como câncer, hemofilia, doenças neuromusculares e cegueira.

Globalmente, as pesquisas em terapia gênica vêm crescendo significativamente; diversos produtos já foram aprovados e estão disponíveis para tratamento de doenças nos Estados Unidos e Europa (HIGH; RONCAROLO, 2019; DUNBAR et al., 2018). Estima-se que mais de 60 novos produtos sejam aprovados até 2030 nos Estados Unidos (CENTER FOR BIOMEDICAL SYSTEM DESIGN, 2024).

A *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória norte-americana, e a *European Medicines Agency* (EMA), órgão regulatório da União Europeia, têm implementado regulamentos especializados para assegurar o desenvolvimento e registro dessas terapias, com ênfase na segurança e eficácia comprovadas por meio de ensaios clínicos rigorosos (GINN et al., 2018).

Embora a disponibilidade de terapias gênicas seja maior em países de alta renda, a acessibilidade a esses tratamentos continua a ser um desafio global. Um exemplo notório é o Glybera®, desenvolvido para reverter a deficiência de lipoproteína lipase, que custava € 1 milhão e foi retirado do mercado europeu devido à falta de cobertura em decorrência do alto custo (YLA-

HERTTUALA, 2015). Portanto, é razoável supor que a realidade brasileira frente a disponibilização desses medicamentos seja ainda mais desafiadora.

Atualmente, existem seis registros ativos de produtos de terapia gênica no Brasil: Luxturna®, Zolgensma®, Carvykti®, Kimriah®, Yescarta® e Tecartus® (ANVISA, 2024). Contudo, para alinhar-se ao cenário global e estabelecer uma rede de tratamento promissora com a utilização dessas terapias, o Brasil necessita do desenvolvimento de um arcabouço regulatório robusto que garanta segurança e eficácia, promova pesquisas clínicas adaptadas à realidade local, supere barreiras econômicas e assegure o acesso da população a essas tecnologias avançadas.

Assim posto, este trabalho se propôs a investigar detalhadamente esses desafios, comparando as estratégias adotadas em contextos internacionais com as necessidades e realidades brasileiras. Ao analisar as práticas implementadas em outros países, o objetivo foi evidenciar o panorama brasileiro quanto à introdução de terapias gênicas no Brasil, oferecendo perspectivas de como essa abordagem inovadora de tratamento evoluirá no país.

2. OBJETIVO

Investigar, por meio da revisão bibliográfica e interpretação de legislações nacionais e internacionais, os desafios pluridimensionais na introdução de terapias gênicas no Brasil, com ênfase nas barreiras regulatórias, dificuldades em pesquisas clínicas, acesso à população e questões éticas. Além disso, analisar as estratégias adotadas nos Estados Unidos e na Europa e compará-las à realidade brasileira, estabelecendo perspectivas da evolução da implementação de terapias gênicas no país.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

As bases de dados como *PubMed*, *Scielo*, *Web of Science* e *Science Direct* foram utilizadas para a pesquisa e desenvolvimento de uma abordagem qualitativa e descritiva, empregando uma revisão bibliográfica, considerando artigos e materiais publicados entre 2010 e 2025, escritos em língua portuguesa e inglesa. Também foram consideradas diretrizes regulatórias de agências de saúde como a ANVISA, FDA e EMA. Considerando a abrangência do tema, a busca foi limitada a artigos e materiais voltados à terapia genética, descartando aqueles que abordaram outros tipos de terapias avançadas, como terapia celular e produtos de engenharia tecidual. As palavras chaves ou termos mais utilizados durante a pesquisa foram “*gene therapy*” e “*challenges related to gene therapy*”.

Ademais, uma análise crítica relacionada à pesquisa clínica em terapias genéticas foi realizada com dados extraídos do *Clinical Trials* a partir de termos de pesquisa definidos por Saute:

"terapia genética" OU "células CAR-NK" OU "células CAR-T"
| Ainda não está recrutando, Recrutando, Ativo, não
recrutando, estudos de inscrição por convite | Fase: Fase
inicial 1, 1, 2, 3, 4 | Intervencionistas, Estudos de acesso
expandido (Saute, 2025).

Por se tratar de um tratamento inovador e que está em fases iniciais de implementação mundial, os dados referentes ao tema ainda são escassos.

4. CENÁRIO REGULATÓRIO PARA O REGISTRO DE TERAPIAS GÊNICAS

4.1. Contexto Brasileiro

A regulamentação de terapias gênicas no Brasil se dá pela aplicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 505, publicada pela ANVISA em 27 de maio de 2021. A legislação define o produto de terapia gênica como:

produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico (ANVISA, 2021).

No Brasil, a terapia gênica é classificada como um produto de terapia avançada classe II. Essa classificação, perante a legislação brasileira, indica que se trata de um produto com maior risco associado devido à sua complexa manipulação. Isso implica em uma avaliação mais rigorosa por parte da ANVISA, além da necessidade de apresentação de um dossiê abrangente e robusto, que comprove a qualidade, a segurança e a eficácia do produto, por parte do requerente.

Para fins de registro, o requerente deve apresentar à autoridade sanitária brasileira o dossiê de qualidade, juntamente com um relatório completo de todos os estudos não-clínicos e clínicos realizados com o produto.

A documentação técnica referente à qualidade do produto deve incluir informações sobre: o material de partida, matéria-prima e excipientes; o componente ativo e o produto de terapia gênica final; as etapas de fabricação do produto de terapia gênica; estudos de estabilidade realizados e cuidados de armazenamento, conforme disposto no Art. 23 da RDC nº 505/2021.

Ademais, o dossiê não clínico a ser apresentado deve contemplar comprovação do efeito terapêutico pretendido e da dose eficaz, além de estudos quanto à interação do produto com os demais tecidos, estudos de farmacocinética, de efeitos imunogênicos e de potencial tumorigênico. Além disso, é necessária a apresentação de estudo de integração do produto ao genoma da célula e estudo de biodistribuição que aborde o risco de transmissão na linhagem germinativa, como estabelecido no Art. 25 da RDC nº 505/2021.

Quanto à documentação clínica, o requerente deve disponibilizar à Agência o relatório completo de estudos clínicos, que comprove eficácia clínica, bem como estudos adicionais de excreção e alteração da sequência genômica, de acordo com o Art. 26 da RDC nº 505/2021.

Ainda, de acordo com o Art. 30 da RDC nº 505, a ANVISA pode conceder registro, a título excepcional, de produto que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica. Para tanto, o produto deve cumprir alguns requisitos: ser utilizado em condição grave debilitante, ou em doenças raras¹ debilitantes ou em situações de risco de vida ou em emergências de saúde pública²; ser utilizado em situações de inexistência de terapia, produto ou medicamento alternativo comparável ou que ofereça maior vantagem terapêutica quando comparado ao existente no mercado; e, por fim, o balanço risco-benefício da disponibilidade imediata do produto deve superar o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios da eficácia clínica.

Além do estabelecimento sólido de uma regulamentação para registro dos produtos de terapia gênica, em 2021 a ANVISA publicou a RDC nº 506 com atualizações nos requerimentos para realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada no país e em 2023, emitiu Boas Práticas de Fabricação (CBPF) complementares para essas tecnologias por meio da Instrução Normativa (IN) nº 270.

4.2. Análise comparativa: regulamentação brasileira frente às normas da EMA e do FDA

É imperativo, tanto para a ANVISA, quanto à EMA e à FDA, a priorização da segurança e eficácia dos produtos de terapia gênica. São exigidas, por todas as agências, a realização de estudos clínicos robustos e a apresentação de documentações rigorosas que comprovem que os produtos são seguros para uso humano e que são eficazes no tratamento das condições para as indicações pleiteadas.

¹ Doença rara: aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos (ANVISA, 2017).

² Emergência em saúde pública: situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas (surtos e epidemia), de desastres, ou de desassistências à população (ANVISA, 2017).

A avaliação de risco também é um ponto de convergência entre as agências. Por ser considerada uma parte fundamental do processo de registro de um produto de terapia gênica, cada uma das autoridades regulatórias realiza uma análise detalhada dos riscos associados aos produtos e exigem planos de gerenciamento de riscos.

Além dos pontos supracitados, o monitoramento pós-comercialização também é um fator de extrema importância para as agências. Por meio da implementação de sistemas de farmacovigilância e monitoramento pós-comercialização, tanto a ANVISA, quanto a EMA e a FDA, acompanham a segurança dos produtos após a introdução no mercado. Isso mostra o quanto crucial é a identificação de efeitos adversos associados ao uso das terapias gênicas, após o uso generalizado, para todas as agências.

Em suma, as três autoridades sanitárias estabeleceram regulamentações robustas, consistentes e alinhadas quanto aos requisitos técnicos para comprovação da segurança e da eficácia. Por mais que particularidades possam existir para cada uma das agências reguladoras, a proximidade vista entre suas legislações é benéfica para o setor regulado. Isso permite troca de experiência, garantindo evolução constante e amadurecimento da avaliação técnica dos dossiês de registro. Além disso, estimula o interesse em empresas farmacêuticas multinacionais a solicitar o registro de suas terapias inovadoras no Brasil, beneficiando a saúde pública do país.

O estabelecimento de um marco regulatório sólido no Brasil, com definição de regras para pesquisa clínica, CBPF e harmonização dos requerimentos de aprovação comercial aos guias de agências internacionalmente reconhecidas demonstra o compromisso dos órgãos nacionais de saúde em disponibilizar soluções inovadoras à população brasileira (Júnior et al., 2023).

5. ACESSO À TERAPIA GÊNICA

Por mais que as barreiras regulatórias não sejam tão proeminentes, o principal desafio para garantir a introdução de terapias genéticas no Brasil se dá no âmbito do acesso populacional a essas inovações.

Em 2023, havia pelo menos 16 produtos de terapia gênica aprovados no mundo, sendo seis no Brasil (Silva; Ribas, 2021). O custo atual dessas terapias faz o seu acesso ser desafiador em países de alta renda, como Estados Unidos da América (EUA), tendo, portanto, sua disponibilidade em países de baixa e médias renda, como o Brasil, quase impossível (Cornetta et al., 2022). Um exemplo dos valores excessivos relacionados às terapias gênicas é o medicamento Glybera® (alipogene tiparvovec), utilizado no tratamento de deficiência de lipoproteína lipase, que foi aprovado na Europa com um custo total por paciente de cerca de € 1,1 milhão (Yla-herttuala, 2015).

Segundo Melo (2023), o Sistema Único de Saúde (SUS) dispendeu de seu investimento cerca de R\$ 3,9 bilhões (cerca de U\$ 680 milhões, com base na cotação do atual do dólar) para o tratamento em oncologia em 2022. Estima-se que entre 2020 e 2034, os EUA tenham um custo anual de cerca de U\$ 25,3 bilhões com tratamentos a base de terapia gênica, resultando em um montante de U\$ 306 bilhões em um período de quinze anos (Wong et al., 2021). Além das discrepâncias significativas nos custos, é fundamental salientar a diferença numérica na proporção das populações-alvo que serão impactadas pelas diferentes abordagens terapêuticas: enquanto se prevê 30,2 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo em 2040 (IARC, 2022), Wong (2021) estima que, ao final de 2034, 1,09 milhões de pacientes serão tratados com produtos de terapia gênica.

Diante do elevado custo de tratamento, que é uma realidade preocupante para a população brasileira, onde 7 em cada 10 brasileiros dependem do SUS, segundo pesquisa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019, o acesso às terapias gênicas aprovadas é, na prática, restrito a programas de uso compassivo³ ou participação em ensaios clínicos (Cornetta et al., 2022).

³ Programa de uso compassivo: é a autorização emitida pela Anvisa para que a indústria execute determinado programa assistencial no Brasil, fornecendo medicamento novo, promissor e ainda sem registro na Agência. O programa também permite que a empresa seja autorizada a importar medicamentos não registrados no país, que tratam doenças raras e graves (ANVISA, 2024).

Para que o acesso, por meio do SUS, a essas novas estratégias terapêuticas se torne mais factível, os sistemas de pagamento aos prestadores devem ser reestruturados, ao menos para produtos de terapia avançada uma vez que atenderão uma menor população com base em gastos elevados. O modelo de pagamento majoritário no Brasil é o *Fee-For-Service* (pagamento por procedimento). Nesse método, os prestadores de serviço são remunerados com valores pré-estabelecidos para cada item ou procedimento realizado (medicamentos, exames, entre outros) (ANS, 2019; ICOS, 2018). Isso possibilita, no máximo, a realização de simples acordos de desconto entre o pagador (SUS) e o provedor (indústria farmacêutica) para gerenciar a incerteza de decisão da compra (Jørgensen; Kefalas, 2021).

Portanto, alternativas ao *Fee-For-Service* são necessárias para a sustentabilidade do sistema. O estabelecimento de acordos de compartilhamento de risco entre as partes é uma possibilidade amplamente explorada nos EUA e em países da Europa (Abicalaffe; Schafer, 2020; Benazet et al., 2020). Esses acordos instituem o pagamento por *performance* que se trata de um esquema escalonado de parcelas que para serem quitadas, resultados pré-determinados devem ser atingidos ao longo do tratamento com a terapia em questão; o período de pagamento, os valores de cada parcela e os resultados desejados variam de acordo com a tecnologia e o tipo de acordo estabelecido entre o prestador e o pagador. Na Itália, o Kymriah® (tisagenlecleucel)⁴ e o Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)⁵ são pagos em três parcelas caso os pacientes apresentem manutenção do benefício de saúde conforme acordado (Jørgensen et al., 2019).

Em 20 de março de 2025, o Ministério da Saúde brasileiro iniciou sua jornada no estabelecimento de acordos de compartilhamento de risco, com pagamento atrelado ao resultado para a viabilização de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque), produto de terapia genética utilizado no tratamento da Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo 1. O custo médio desse medicamento é de R\$ 7 milhões, mas segundo o Ministério da Saúde (2025):

⁴ Kymriah® (tisagenlecleucel) é um produto de terapia avançada baseado em células T modificadas geneticamente para tratar câncer hematológico (Novartis, 2024).

⁵ Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) é destinado ao tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Grandes Células B (LDGCB), recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (Gilead, 2024).

O Acordo de Compartilhamento de Risco prevê o pagamento da terapia da seguinte forma:

- 40% do preço total, no ato da infusão da terapia;
- 20%, após 24 meses da infusão, se o paciente atingir controle da nuca; 20%, após 36 meses da infusão, se o paciente alcançar controle de tronco (sentar-se por, no mínimo, 10 segundos sem apoio);
- 20%, após 48 meses da infusão, se houver manutenção dos ganhos motores alcançados;
- Haverá cancelamento das parcelas se houver óbito ou progressão da doença para ventilação mecânica permanente (Ministério da Saúde, 2025).

Por mais que o caso supramencionado demonstre que o Ministério da Saúde está compromissado em buscar alternativas para garantir um acesso mais amplo às terapias gênicas à população brasileira, ainda é necessário o estabelecimento de uma estratégia sólida, madura e que possa ser replicada às diversas terapias que já estão aprovadas no país e às futuras que poderão ser incorporadas ao SUS. Isso promoverá a evolução do sistema de saúde nacional e um acesso mais amplo.

6. PESQUISA CLÍNICA E QUESTÕES ÉTICAS

A pesquisa no *Clinical Trials*, em abril de 2025, revelou 1034 ensaios clínicos em andamento. Apenas 15 deles estão ativos no Brasil, o que representa cerca de 1,45%. A Figura 1 detalha vinte e cinco (25) países que possuem estudos clínicos em terapia em andamento. Destes 25 países, o Brasil se destaca como o décimo terceiro (13º) país com maior número de ensaios cadastrados, ocupando o primeiro lugar dentre os países da América Latina.

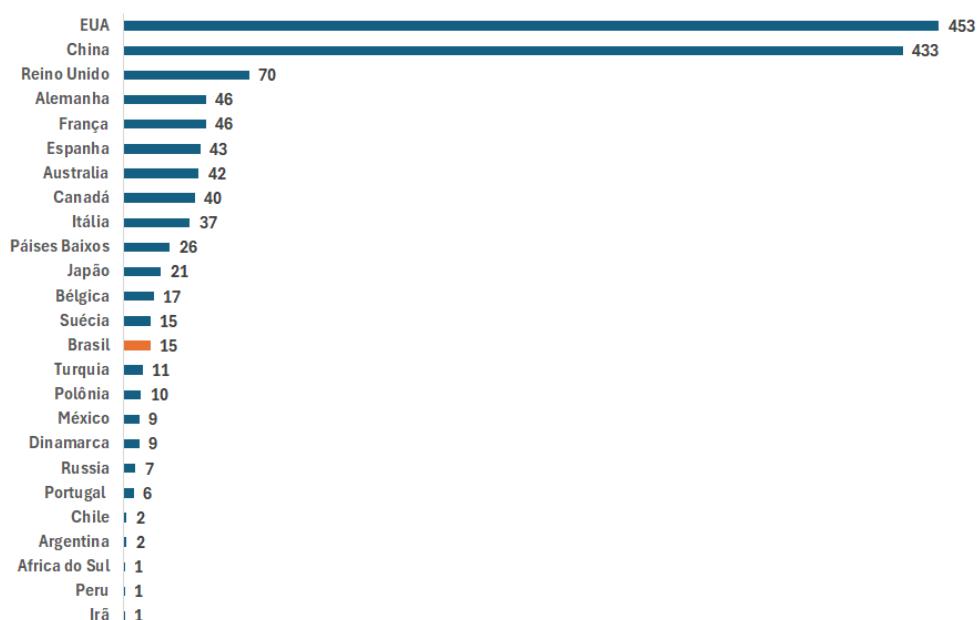


Figura 1. Ensaio clínico ativo com produtos de terapia gênica registrados por país no Clinical Trials.

Além destes 15 que foram iniciados no país, foram identificados mais 7 estudos, englobando terapia gênica *in vivo*⁶ e *ex vivo*⁷, que foram deferidos pela ANVISA (ANVISA, 2025), totalizando 22 estudos aprovados no país. Por mais que o Brasil represente uma pequena parcela no apoio ao avanço dos estudos de terapias gênicas quando comparado aos países como Estados Unidos e China, é notável a representatividade do país no estímulo à pesquisa destas novas tecnologias uma vez que 68% dos estudos aprovados estão em andamento (Figura 2) e 13% são de iniciativas nacionais (Figura 3).

⁶ Terapia gênica *in vivo*: trata-se da entrega direta do material genético ao paciente a ser tratado, seja por via intravenosa ou localmente a um órgão específico (por exemplo, diretamente no olho) (American Society of Gene & Cell Therapy, 2021).

⁷ Terapia gênica *ex vivo*: nesse tratamento, os genes alvo são removidos do paciente e a terapia gênica é administrada *in vitro* às células e então são inseridas no paciente (American Society of Gene & Cell Therapy, 2021).

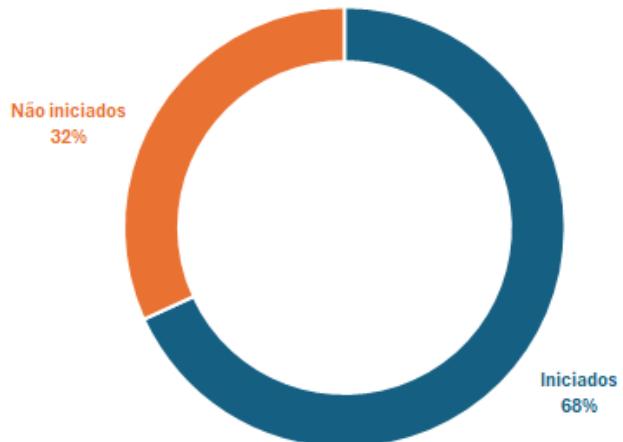


Figura 2. Percentual de estudos em terapias gênicas iniciados e não iniciados no Brasil.

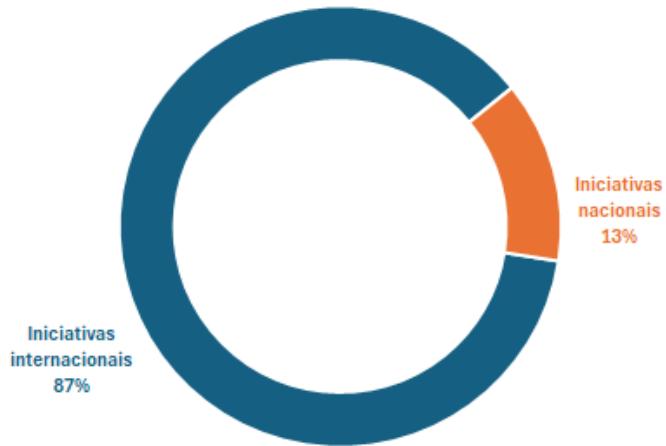


Figura 3. Percentual de iniciativas nacionais e internacionais no patrocínio de estudos clínicos em terapias gênicas no Brasil.

A partir da pesquisa realizada no painel para consulta de ensaios clínicos autorizados com produtos de terapias avançadas no Brasil (ANVISA, 2025), notou-se que os estudos em andamento ocorrem em 51 centros brasileiros distribuídos pelas regiões Nordeste, Sudeste e Sul, com maior concentração no estado de São Paulo (Figura 4). A centralização dos centros de pesquisa nas regiões Sul e Sudeste, representando 96% do total, exemplifica como a infraestrutura regional é limitada (Saute et al., 2025).

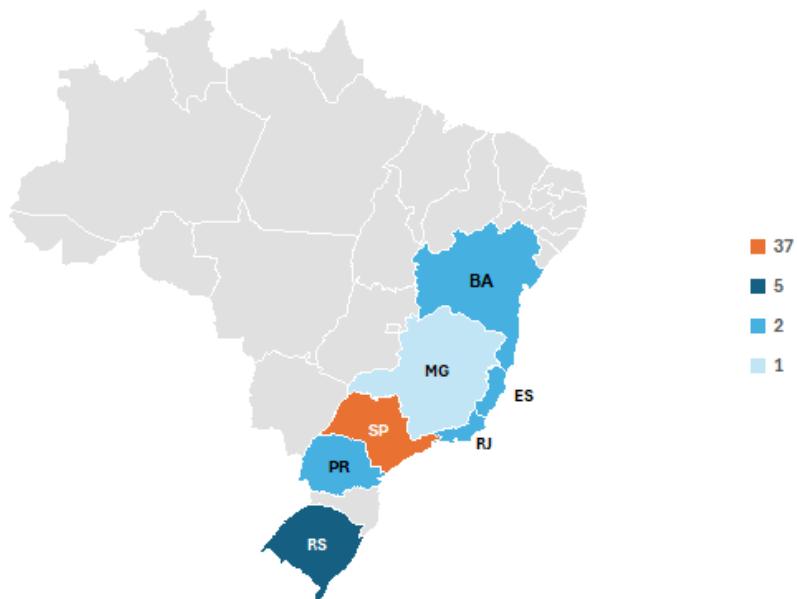


Figura 4. Número de centros com estudos em terapias gênicas por estados brasileiros.

A partir de incentivos voltados à aprovação de produtos de terapia gênica que tiveram estudos conduzidos no Brasil, durante seu desenvolvimento, com pacientes brasileiros, a ANVISA e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) poderiam fomentar a realização de estudos clínicos no país (Saute et al., 2025). Essa iniciativa estimularia o investimento em infraestrutura, possibilitando a expansão e fortalecimento deste tipo de pesquisa nas outras regiões do Brasil (Norte, Centro-Oeste e Nordeste). Ademais, abriria oportunidades para que o país se estabeleça como um dos polos de pesquisa clínica em terapias gênicas no cenário global.

Entretanto, é imperativo que o foco não se limite apenas ao progresso da pesquisa clínica no país; é imprescindível a manutenção de normas rigorosas que assegurem a segurança dos pacientes que se submetem a estudos clínicos com o tipo de terapia em questão. Em 1999, um jovem de 18 anos, Jesse Gelsinger, foi a óbito nos EUA após participar de um ensaio clínico com terapia genética para tratamento de deficiência de ornitina transcarbamilase. A investigação conduzida pela FDA constatou falhas em: treinamento adequado à equipe do estudo, obtenção do consentimento e desenvolvimento de procedimentos operacionais básicos (Sibbald, 2001).

A estratégia adotada pela ANVISA para mitigar essa questão está detalhada nos artigos da RDC 506/2021:

Art. 7º Ao patrocinador e ao pesquisador-patrocinador são atribuídas as seguintes responsabilidades:

VII - garantir, quando couber, que a importação do produto de terapia avançada investigacional se limite ao quantitativo necessário para a execução do ensaio clínico, bem como por distribuí-lo apenas às instituições informadas no dossiê do ensaio clínico e autorizadas pelos respectivos comitês de ética do sistema CEP⁸/CONEP⁹.

Art. 13. O pesquisador deve conduzir o protocolo de ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com o patrocinador ou pesquisador-patrocinador, com as BPC¹⁰, bem como com as exigências regulatórias e éticas aplicáveis.

Art. 15. O pesquisador pode utilizar o produto de terapia avançada investigacional somente no âmbito do ensaio clínico autorizado pela Anvisa em biossegurança, emitido pela CTNBio, conforme disposto pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações (ANVISA, 2021).e pelo sistema CEP/CONEP e pela CTNBio¹¹, quando couber.

Art. 26. Nenhum ensaio clínico pode ser iniciado no Brasil sem o parecer consubstanciado, emitido pelo sistema CEP/CONEP ou, quando se tratar de ensaio clínico que envolva OGM, sem o parecer técnico de avaliação de risco (ANVISA, 2021).

Assim, por meio das instâncias supracitadas, é garantido que o participante da pesquisa seja respeitado em sua dignidade e independência, lhe

⁸ Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas com seres humanos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (ANVISA, 2021).

⁹ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP): instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, conforme definido pela Resolução CNS nº 446, de 11 de agosto de 2011, que tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos e a coordenação da rede de Comitês de Ética em Pesquisa das instituições (ANVISA, 2021).

¹⁰ Boas Práticas Clínicas (BPC): padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos, com vistas a garantir que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estejam protegidos (ANVISA, 2021).

¹¹ Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio): instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados (construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte), com base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente (ANVISA, 2021).

conferindo o direito de permanecer, ou não, na pesquisa (CONSELHO NACIONAL EM SAÚDE, 2025). Essas medidas são muito bem estabelecidas quando a discussão é voltada ao uso de terapias gênicas em células somáticas, contudo, a aplicação dessa tecnologia em linhagens germinativas envolve questões éticas, morais e de segurança mais desafiadoras (Gonçalves; Paiva, 2017; Ansah, 2022).

Enquanto o consentimento dos pacientes é claro em pesquisas feitas com produtos de terapia gênica em que o medicamento gera alterações apenas no indivíduo que faz seu uso, o assentimento torna-se indeterminado quando a edição ocorre em embriões germinativos: o consentimento da próxima geração é fundamental e quem deve fazê-lo já que no momento de aplicação da terapia nem todos os indivíduos afetados podem exercê-lo (Smolenski, 2015; Ansag, 2022).

Ainda que as questões bioéticas não estejam totalmente elucidadas para casos de linhas germinativas, é substancial que as agências regulatórias e comitês de saúde e ética instiguem a discussão acerca do assunto para estabelecimento de diretrizes e normas que garantam o balanço de risco-benefício, a segurança e o bem-estar das populações que optam por fazer o uso da terapia gênica e de suas futuras gerações.

7. PERSPECTIVAS

Por mais que o Brasil tem demonstrado evoluções significativas desde 2021 para viabilizar a implementação de terapias gênicas no país, ainda há muito a ser construído. A publicação de uma legislação de registro de produtos de terapia avançada alinhada à diretrizes internacionalmente reconhecidas, como as da EMA e do FDA, evidencia o compromisso do Brasil em facilitar o registro das terapias genéticas. Contudo, a existência de uma norma por si só não é suficiente; é fundamental que o setor regulado desenvolva maturidade e experiência em relação às diretrizes estabelecidas. Isso garantirá que as exigências sejam plenamente atendidas, facilitando, assim, a análise regulatória e reduzindo o tempo dispendido para que a ANVISA publique um novo registro.

A experiência será adquirida à medida que os desenvolvedores de tecnologias inovadoras, predominantemente indústrias farmacêuticas e de biotecnologia, ganhem interesse em comercializar seus produtos gênicos no Brasil. Para isso, o Ministério da Saúde, em colaboração com a ANVISA, deve desenvolver uma estratégia que facilite o acesso a esses medicamentos no país. Isso inclui a elaboração de planos e metas de acordos de compartilhamento de risco, com pagamento vinculado aos resultados obtidos.

Ademais, o interesse pelo registro de novas terapias gênicas no país pode estar atrelado ao incentivo da pesquisa clínica no Brasil. Com investimentos em infraestrutura nas diversas regiões, o país estará preparado para que os estudos aqui realizados incluam uma população diversificada, a qual pode ser representativa para diferentes países.

Por fim, o envolvimento do Ministério da Saúde e da ANVISA em discussões bioéticas relacionadas à linhas germinativas de terapias gênicas é igualmente imperativo. A elucidação de questões éticas associadas à essa abordagem de tratamento pode estimular a pesquisa clínica no país, além de aumentar o interesse pelo registro de novas terapias.

8. CONCLUSÃO

A implementação de terapias gênicas no Brasil representa uma oportunidade impactante para a saúde pública, com o potencial de oferecer tratamentos eficazes e inovadores para diversas doenças que ainda carecem de opções adequadas. À medida que o país avança na construção de um marco regulatório robusto e alinhado às diretrizes internacionalmente reconhecidas, é essencial que haja um esforço conjunto entre a comunidade científica, a indústria farmacêutica e de biotecnologia e à autoridade de vigilância nacional, ANVISA. Investimentos em infraestrutura, incentivos à pesquisa clínica e discussões bioéticas são essenciais para que as terapias gênicas superem as barreiras de acesso no Brasil e se estabeleçam como tratamentos seguros à população. Assim, a exploração plena desse potencial não apenas beneficiará os pacientes que se encontram em questões críticas e sem tratamentos adequados disponíveis, mas também posicionará o Brasil como um dos protagonistas no cenário global de inovação em saúde.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8º BIG Data em oncologia. **Quanto custa o câncer?** [S. l.: s. n.], 2023. 1 vídeo (1 h 29 min). Publicado pelo canal Movimento Todos Juntos Contra o Câncer. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=NOxQPJw04eE>. Acesso em: 26 mar. 2025.

ABICALAFFE, C. **Vamos falar sobre Saúde Baseada em Valor.** 2iM *Inteligência Médica.* 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=SqoG4DVPBHE>. Acesso em: 27 mar. 2025.

ABICALAFFE, C.; SCHAFER, J. **Opportunities and Challenges of Value-Based Health Care: how brazil can learn from u.s. experience.** *Journal Of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v. 26, n. 9, p. 1172-1175, set. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS. Guia para Implementação de Modelos de Remuneração baseados em valor. **Valor em Saúde.** Rio de Janeiro: 2019. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/Guia_-_Modelos_de_Remunera%C3%A7%C3%A3o_Baseados_em_Valor.pdf. Acesso em: 28 fev. 2025.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa aprova primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofilia A no Brasil.** ANVISA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-tratamento-de-hemofilia-a-no-brasil#>. Acesso em: 14 ago. 2024.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 27 mar. 2025.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer.** ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 27 mar. 2025.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa - IN nº 270.** ANVISA, 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Pesquisas clínicas.** Anvisa, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/ensaios-autorizados>. Acesso em: 30 mar. 2025.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204.** ANVISA, 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 505.** ANVISA, 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 506.** ANVISA, 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Solicitar Autorização para uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamentos e Produtos Biológicos pós-estudo.** ANVISA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/solicitar-autorizacao-para-uso-compassivo-acesso-expandido-e-fornecimento-de-medicamentos-e-produtos-biologicos-pos-estudo>. Acesso em: 30 mar. 2025.

AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY. **Gene and cell therapy FAQs.** American Society of Gene & Cell Therapy. Disponível em: <https://www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs>. Acesso em: 30 mar. 2025.

ANSAH, E. O. **Ethical Challenges and Controversies in the Practice and Advancement of Gene Therapy.** *Advances in Cell and Gene Therapy*, 2022.

BANCO CENTRAL DO BRASIL. Consulta de Cotações e Boletins. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>.

BENAZET, F.; BERARD, I., PRADA, M.; RICCI, A.; WALZER, S.; VALLMER, L.; MARTINEZ, D. **Market access landscape for advanced therapy medicinal products in the EU-5.** *Virtual ISPOR Europe 2020*. 16-19 November 2020.

CARTÃO DIGITAL SUS. **7 em cada 10 brasileiros dependem do SUS, segundo IBGE.** *Cartão SUS Digital.* Disponível em: <https://cartaosusdigital.com.br/7-em-cada-10-brasileiros-dependem-sus/>. Acesso em: 27 fev. 2025.

CENTER FOR BIOMEDICAL SYSTEM DESIGN. **Cell and Gene therapy (CGT) pipeline deep dive.** Disponível em: <https://newdigs.tuftsmedicalcenter.org/payingforcures/defining-disruption/cell-and-gene-therapy-products-and-pipeline/cgt-pipeline-deep-dive/#gsc.tab=0>. Acesso em: 21 ago. 2024.

Conselho Nacional de Saúde. **Comissão Nacional de Ética e Saúde. Conselho Nacional de Saúde.** Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acesso-a-informacao/camaras-tecnicas-e-comissoes/conep>. Acesso em: 29 mar. 2025.

CORNETTA, K.; BONAMINO, M.; MAHLANGU, J.; MINGOZZI, F.; RANGARAJAN, S.; RAO, J. **Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India.** *Molecular Therapy*, v. 30, n. 6, p. 2122-2129, 2022.

DUNBAR, C. E.; HIGH, K. A.; JOUNG, J. K.; KOHN, D. B.; OZAWA, K.; SADELAIN, M. **Gene therapy comes of age.** *Science*, v. 359, n. 6372, p. eaan4672, 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells.** EMA, 2020.

GILEAD. **Yescarta: bula do profissional da saúde.** São Paulo: Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA., 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=YESCARTA>. Acesso em: 10 mar. 2025.

GINN, S. L.; AMAYA, A. K.; ALEXANDER, I. E.; EDELSTEIN, M. **Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update.** *The Journal of Gene Medicine*, v. 20, n. 5, p. e3015, 2018.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas.** Einsten, 2017.

HIGH, K. A.; RONCAROLO, M. A. **Gene therapy.** *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 5, p. 455-464, 2019.

IARC. **IARC BIENAL REPORT 2020-2021.** International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-biennial-report-2020-2021/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

INSTITUTO COALIZÃO SAÚDE (São Paulo). **Modelos de Pagamento Baseados em Valor.** 2018. Disponível em: http://icos.org.br/wp-content/uploads/2018/02/ICOS-02_02_2018.pdf. Acesso em: 28 fev. 2025.

JØRGENSEN, J.; HABBA, E.; KEFALAS P. **Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries.** *Journal of Market Access & Health Policy*, 2020.

JØRGENSEN, J.; KEFALAS P. **The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA.** *Regenerative Medicine*, v. 16, n. 4, p. 405-422, abr. 2021.

JÚNIOR, J. B. S.; PARCA, R. M.; Carvalho, A. B. Advanced Therapy Products in Brazil: Regulatory Aspects. In: Galli, M.C. (eds) **Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective**. Springer, Cham, 2023. p. 117-133.

Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde viabiliza tratamento inovador no SUS para crianças com AME. Pela primeira vez, será ofertada uma terapia genética na rede pública.** Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/marco/ministerio-da-saude-viabiliza-tratamento-inovador-no-sus-para-criancas-com-ame-pela-primeira-vez-sera-ofertada-uma-terapia-genica-na-rede-publica>. Acesso em: 28 mar. 2025.

NOVARTIS. **Kymriah: bula do profissional da saúde.** São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=kymriah>. Acesso em: 10 mar. 2025.

SAUTE, J. A. M.; PICANÇO-CASTRO, V.; LOPES, A. C. F.; JÚNIOR, J. B S. et al. **Clinical trials to gene therapy development and production in Brazil: a review.** *Sience Direct*, 2025.

Serviços e Informações do Brasil. **Solicitar Autorização para uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamentos e Produtos Biológicos pós-estudo.** Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/solicitar-autorizacao-para-uso-compassivo-acesso-expandido-e-fornecimento-de-medicamentos-e-produtos-biologicos-pos-estudo>. Acesso em: 28 fev. 2025.

SHERIDAN, C. **Gene therapy finds its niche.** *Nature Biotechnology*, v. 29, n. 2, p. 121-128, 2011.

SIBBALD, B. **Death but one unintended consequence of gene-therapy trial.** *Canadian Medical Association Journal*, 2001.

SILVA, H. P.; RIBAS, V., T. **A terapia gênica veio para ficar no Brasil?** *Ciência Hoje*. Disponível em: <https://cienciahoje.org.br/artigo/a-terapia-genica-veio-para-ficar-no-brasil/>. Acesso em: 27 mar. 2025.

SMOLENSKI, J. **CRISPR/Cas9 and Germline Modification: New Difficulties in Obtaining Informed Consent.** *The American Journal of Bioethics*, 2015.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Framework for the regulation of gene therapy products.** FDA, 2020.

WONG, C. H.; LI, D.; WANG, N.; GRUBER, J.; CONTI, R.; LO, A. W. **Estimating the financial impact of gene therapy in the U.S.** NATIONAL BUREAU OF ECONOMIC RESEARCH, 2021.

YLA-HERTTUALA, S. **Glybera's Second Act: The Curtain Rises on the High Cost of Therapy.** *Molecular Therapy*, v. 23, n.2, p.217-218, 2015.

Documento assinado digitalmente
 EDUARDO DE NOVAES BRECHIANI
Data: 19/05/2025 15:20:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 IRENE SATIKO KIKUCHI
Data: 20/05/2025 08:15:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Aluno:
Eduardo de Novaes Brechiani
19 de maio de 2025

Orientador:
Prof^a. Dr^a. Irene Satiko Kikuchi
19 de maio de 2025