



Comparações seletivas das políticas e capacidades estatais na medicina regenerativa entre os EUA, o Reino Unido e o Brasil e o papel das associações supranacionais

© Liliana Acero.

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia,
Programa de Pós Graduação em Políticas Públicas,
Estratégias e Desenvolvimento (INCT/PPED).
Instituto de Economia (IE), Universidade Federal
do Rio de Janeiro (UFRJ).

E-mail: lilianaacero2009@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5460-3363>

Doi: <https://doi.org/10.51861/ded.dmvqt.3.79a>

Recebido em:
24 de abril de 2024.

Aceito em:
6 de maio de 2024.

RESUMO

A medicina regenerativa é um campo de pesquisa e terapia interdisciplinar que foca na reparação, substituição ou regeneração de células, tecidos e órgãos para restaurar funções prejudicadas, incluindo defeitos congênitos, doenças e envelhecimento. O presente artigo se propõe primeiro, a estabelecer comparações breves entre algumas das tendências estruturais e capacidades institucionais na área no Reino Unido, nos Estados Unidos da América e no Brasil, além de descrever os efeitos no setor das atividades das principais associações transnacionais. A pesquisa compreende um estudo bibliográfico e documental qualitativo de informações das agências financeiras e regulatórias nacionais e supranacionais junto a uma revisão de artigos em ciências sociais de especialistas relevantes. Se conclui mostrando a escassez e obstáculos das agências públicas especializadas na área, que possam planejar políticas orientadas a missões de modo centralizado e os benefícios e limitações, para o mercado e o bem-estar dos pacientes, das tendências atuais à diversificação regulatória.

Palavras chave: medicina regenerativa; políticas orientadas a missões; inovação; regulamentação; capacidades estatais e institucionais.

Selective comparisons of policies and state capacities in regenerative medicine between the United States, the United Kingdom, and Brazil, and the role of supranational associations

ABSTRACT

Regenerative Medicine is an interdisciplinary research and therapy field that focuses upon the repair, substitution or regeneration of cells, tissue and organs to restore harm, including congenital defects, disease and aging. The present article aims to establish a brief comparison between structural tendencies and institutional capacities within the United Kingdom, the United States of America and Brazil, as well as, describe the effects of the main transnational associations upon the sector. The research is based on a qualitative bibliographic and documental analysis of information from the financial and regulatory agencies at the national and supranational levels, together with the revision of social science articles of relevant specialists. It concludes by showing the scarcity and obstacles of specialized public agencies in the field that can plan mission-oriented policies in a centralized manner and discussing the benefits and limitations, for markets and the wellbeing of patients, of present trends towards regulatory diversification.

Keywords: regenerative medicine; mission-oriented policies; innovation; regulation; state and institutional capacities.

Comparaciones selectivas de las políticas y capacidades estatales en la medicina regenerativa entre Estados Unidos, Reino Unido y Brasil, y el papel de las asociaciones supranacionales

ISSN: 2176-9257 (online)

RESUMEN

La medicina regenerativa es un campo de investigación y terapia interdisciplinaria que se centra en la reparación, sustitución o regeneración de células, tejidos y órganos para restaurar funciones afectadas, incluyendo defectos congénitos, enfermedades y envejecimiento. Este artículo se propone, en primer lugar, establecer breves comparaciones entre algunas de las tendencias estructurales y capacidades institucionales en esta área en el Reino Unido, Estados Unidos y Brasil, además de describir los efectos de las actividades de las principales asociaciones transnacionales en el sector. La investigación comprende un estudio bibliográfico y documental cualitativo basado en información de las agencias financieras y regulatorias nacionales y supranacionales, junto con una revisión de artículos en ciencias sociales de expertos relevantes. Se concluye destacando la escasez y los obstáculos de las agencias públicas especializadas en este ámbito, que puedan planificar políticas orientadas a misiones de manera centralizada, así como los beneficios y limitaciones, tanto para el mercado como para el bienestar de los pacientes, de las tendencias actuales hacia la diversificación regulatoria.

Palabras clave: medicina regenerativa; políticas orientadas a misiones; innovación; regulación; capacidades estatales e institucionales.

INTRODUÇÃO

O termo medicina regenerativa (MR) se encontra na literatura desde 1997, mas não teve amplo reconhecimento nem utilização até o ano 2000. MR é um campo de pesquisa e aplicação terapêutica interdisciplinar e emergente que foca na reparação, substituição ou regeneração de células, tecidos e órgãos para restaurar funções prejudicadas, incluindo defeitos congênitos, doença, trauma e envelhecimento. Utiliza a combinação de diferentes trajetórias tecnológicas que vão além das terapias de transplantes e de substituição. Essas tecnologias incluem – mas não se limitam a – o uso de moléculas solúveis, terapia e edição gênica, transplantes de células tronco, engenharia de tecidos e reprogramação de tipos de células e tecidos (GREENWOOD, *et al.* 2006). Ela altera a atual prática da medicina tratando as causas de base das doenças e desordens.

Esta medicina tem transformado as práticas convencionais na medicina (WEBSTER, 2013), apontando para o desenvolvimento de uma “medicina personalizada”. Na maior parte das vezes, inclui esperanças de novas curas (BUBELA *et al.*, 2012), em especial, para tratar doenças ainda sem cura, fatais ou raras. Entretanto, riscos e incertezas na manipulação de materiais biológicos vivos são motivo de preocupação (MARTIN *et al.*, 2008), assim como, o afastamento de alguns desenvolvimentos terapêuticos dos métodos de comprovação convencionais através de ensaios clínicos controlados em múltiplas fases. A MR tem levado a novas formas de regulação de materiais biológicos e produtos e requerido o aprimoramento de alguns tipos de capacidades estatais, em nível público e privado, local e supranacional (MORRISON, 2017; FAULKNER, 2016) e de inclusão de novos setores sociais na governança da área.

Ainda que, em nível global, a MR encontra-se em geral no processo de translação dos resultados de pesquisa à clínica e da geração de novas terapias, os países evoluíram historicamente, em políticas públicas, regulatórias e de modo institucional, de formas muito diferentes. Dedicaram-se esforços financeiros de diversas dimensões, os países estão em diferentes estágios de desenvolvimento científico e médico, e têm aprovado e/ou se especializado em terapias celulares, genéticas e engenharia de tecidos múltiplas, como discutiremos nas seções a seguir.

Isso é válido para países avançados enquanto emergentes. Por exemplo, além dos países europeus - em especial, a Alemanha - outros países avançados como: Japão, Austrália, Canadá e Israel, existe na Região da Ásia-Pacífico, um desenvolvimento substantivo da MR local, em especial, na China, na Índia, na Coreia do Sul e em Singapura (Consultar, por

exemplo, SLEEBOOM-FAULKNER, 2011, ROSEMANN *et al.*, 2016; SALTER, 2009; MCMAHON, D.; THORSTEINSDOTTIR, 2013).

O presente artigo se propõe primeiro, a delinear algumas das tendências estruturais e capacidades institucionais na MR no Reino Unido (RU), nos Estados Unidos da América (EUA) e no Brasil e estabelecer comparações breves entre a MR nesses países. Segundo, tenta descrever as atividades das principais associações transnacionais e seus efeitos no setor.

Analisa-se as seguintes perguntas interconectadas:

- De que modos específicos se desenvolvem as capacidades estatais, a institucionalidade e regulação na MR em cada país em estudo e em nível supranacional?
- Quais são as principais comparações a estabelecer entre os três países?

CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS E METODOLÓGICAS

Numa área de fronteira como a MR, são necessárias para o desenho e implementação das políticas públicas, capacidades dinâmicas que se relacionam com as políticas orientadas por missões (KATTEL; MAZZUCATO, 2018). Elas visam problemas concretos e acesso a novos mercados por meio de ações com objetivos específicos, em especial, em contextos de risco e incerteza e de mudança permanente. Os motores das mudanças não são puramente tecnológicos, mas também do bem-estar social, e requerem a estruturação de novas fronteiras, assim como, de argumentações favoráveis por parte das burocracias.

A coordenação estatal deve contar com metas claras, legitimidade e liderança. As políticas públicas precisam de objetivos predefinidos, alta coerência e a possibilidade de experimentação e avaliação. Mas há a necessidade de que as burocracias desenvolvam capacidades administrativas e operacionais substantivas para que as políticas públicas se implementem, se avaliem e mudem, se necessário, além de que possam contribuir a legitimar as ações do Estado e a sua liderança e principalmente, render frutos para a sociedade e o Estado.

No contexto global no qual crescentemente a MR se desenvolve, tem surgido associações supranacionais várias com fins de agrupar os diferentes grupos de interesse, promover os intercâmbios globais, os projetos de pesquisa conjuntos, os ensaios clínicos multicêntricos, assim como, definir padrões de regulação e ética. Encontra-se, em nível global, uma grande variedade de tipos de regulamentação da MR que funcionam dentro de duas dinâmicas principais: a) Intentos de harmonização; e, b) Processos de diversificação (VAN ZWANENBERG *et al.*, 2011).

No primeiro caso, o motor central para a adoção da regulamentação seria a possibilidade dos diferentes países de participar nas colaborações internacionais de P&D e dos ensaios clínicos, liderados pelos EUA e a União Europeia (EU). A harmonização baseia-se no modelo da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de drogas e tem por *standard* de ouro a medicina baseada na evidência (EBM) e os ensaios clínicos randomizados convencionais em várias fases (RCT); um modelo científico convencional de comprovação. Para os países emergentes, esse modelo lhes permite ter acesso rápido a dados científicos globais, participação relativa na institucionalidade global e também, nos ensaios clínicos entre países e regiões. Mas também os limita para a iniciação de inovações nacionais que não acompanhem estritamente os padrões prefixados pelas elites que os definem.

Inicialmente, surgiram conflitos substantivos, onde toda normatividade não estritamente definida pela harmonização foi incluída na categoria de “rogue Science” (ciência desonesta) ou chamada como “práticas de provedores de terapias de escassa eticidade”, orientadas ao

lucro e sem interesse no avanço científico (SIPP, 2012; MCMAHON; THORSTEINSDOTTIR, 2010). Essa forma binar da análise tem mudado. Mas ela desacreditou muitos dos esforços iniciais, especialmente de instituições nos países emergentes (SLEEBOOM-FAULKNER *et al.*, 2016).

A segunda tendência regulatória tem sido chamada da “pluralidade de modelos” ou da “política de alter-estandardização” (ROSEMANN; CHAISINTHOP, 2016); uma forma de governança que renegocia nas fronteiras das diretrizes, revisões, creditações e práticas dominantes globais e onde os tratamentos clínicos experimentais são reordenados, estandardizados e adquirem maior transparência (ROSEMANN *et al.*, 2019). Esse modelo surge como resposta à imposição de um único modelo hegemônico e tem sido analisado, às vezes, como um modo de resistência instituído “*bottom up*” (ROSEMANN, 2014), segundo as possibilidades científicas e econômicas dos países onde se desenvolve a MR. Essas políticas respondem, também, à demanda de pacientes e cidadãos que exigem o “direito de provar as medicinas” e baseia-se em um modelo clínico ou médico (SALTER *et al.*, 2017; SALTER, 2015).

Esta diversificação regulatória é baseada “na formação de bioredes” (*bionetworking*) que integram atividades em MR e métodos locais com normativas internacionais (ROSEMANN *et al.*, 2016) e são chamadas de “*house-keeping*” (cuidados domésticos) em políticas. O termo “*house-keeping*” reflete o desenho de políticas pelas lideranças em MR de um país, em especial nos países emergentes, quando o alinhamento com os padrões universais de regulação se confronta com impossibilidades e/ou resistências em nível nacional (SLEEBOOM-FAULKNER *et al.*, 2016) – tendência que, nos últimos anos, parece começar a se aplicar em alguns casos de regulação, por exemplo, na situação brasileira.

Por outro lado, as diferenças nas estratégias de diversificação, funciona na governança global como o chamado “*regulatory brokerage*” (corretagem regulatória). Ele define-se como um modo estratégico de planificação e negociação da regulação baseada na competição e as vantagens comparativas de cada país. Se expressa em atividades científicas que se beneficiam das diferenças regulatórias entre países, por exemplo, mediante a segmentação do processo científico e médico em nível global (SLEEBOOM- FAULKNER, 2019).

Em nível metodológico, a pesquisa compreende um estudo bibliográfico e documental nos três países e junto às associações transnacionais, que utiliza principalmente dados secundários e análises qualitativas de informações. O material analisado corresponde às agências financeiras e regulatórias nacionais e supranacionais principais, segundo é apresentado nos seus sítios web e informes específicos na MR.

Foi realizada também uma revisão das principais publicações acadêmicas em ciências sociais, mediante a busca da produção dos especialistas nos jornais internacionais mais relevantes na MR, como são: *Stem Cells Development, Stem Cells Report; Biosocieties, Journal of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, Social Studies of Science, Cytotherapy, New Genetics and Society, Regenerative Medicine e Cell Stem Cell*; e em revistas brasileiras selecionadas que apresentam apenas alguns artigos disponíveis (um total aproximado de 20 artigos) em relação aos processos recentes na MR: *Vigilância Sanitária em Debate; Tecnologia e Sociedade, Physis: Revista de Saúde Coletiva, Ciência e Saúde e Revista História, Ciência e Saúde e Manguinhos*. Os artigos selecionados refletem as visões e críticas dos principais grupos de interesse sobre as políticas públicas de cada país.

MECANISMOS REGULATÓRIOS

O desenvolvimento da medicina regenerativa se depara com a inadequação dos marcos de referência tradicionais às características biológicas das células tronco (CT): o fato de que são “vida” e produzem resultados que mudam durante o desenvolvimento das terapias. A

segurança e eficácia no seu uso depende, em geral, do tipo de CT utilizadas e de seu grau de manipulação. O marco regulatório inicial utilizado na terapia celular (TC) foi desenvolvido para os ensaios clínicos randomizados e controlados e a aprovação das drogas farmacêuticas convencionais, que resultam em um protocolo de serviço ou em um produto comercial, o que é controverso no caso das terapias avançadas.

O caso do Reino Unido

Dos três países analisados, apenas o Reino Unido (RU) teve e tem agências especializadas na regulação da MR. Na atualidade, as três agências centrais de regulação são: a Autoridade de Tecidos Humanos (HTA), que realiza a acreditação dos bancos que armazenam tecidos humanos para pesquisa e clínica; a Agência de Medicinas e Produtos de Cuidados à Saúde (MHRA), que regula a segurança, efetividade e aprovação das medicinas avançadas (TA), os dispositivos médicos e as autorizações para os ensaios clínicos; e a Autoridade de Fertilização e Embriologia Humana (HFEA), que regula os procedimentos da fertilização *in vitro*, as pesquisas que utilizam embriões, esperma e óvulos, sua armazenagem e as linhagens associadas (MAHALATCHIMY, 2017).

Houve um longo processo de sucessivos intentos de regulação no RU, que começa com a Ata de Fertilização e Embriologia Humana de 1990, seguindo as recomendações do *Warnock Report*. No informe, caracteriza-se como aspecto inovador global, a figura do “pré-embrião” - prévio à formação do sistema nervoso central e até os quatorze dias da sua gestação – o que contribuiu para a liberação dos embriões como materiais de pesquisa (Consultar, a AUTORA, 2010) para uma descrição detalhada dos avanços iniciais. Mas apenas na década seguinte começa a regulamentação da MR.

Em 2005, o Governo apresenta a primeira estratégia de política pública em MR no relatório “Iniciativa em Células Tronco do RU” (DEPARTMENT OF HEALTH, 2005). Aprovam-se investimentos importantes em pesquisa para contribuir à liderança global do país, no estágio da translação de resultados de pesquisa para a clínica (LUO *et al.*, 2011). No fim do ano 2011, o Escritório das Ciências da Vida (BIS), no Departamento da Saúde do RU, publicou uma nova estratégia regulatória e de gestão atualizada em relação às novas descobertas científicas desenvolvidas na MR, e sintetizada no relatório: “Fazendo um balanço da MR no RU” (DEPARTMENT OF HEALTH, 2011).

As estratégias de 2005 e de 2011 desenham assim, um arcabouço de regulamentação e governança em múltiplos níveis, com espaços normativos e institucionais que se intersectam e, por vezes, suscitam conflitos interinstitucionais. A superposição de espaços normativos acontece entre as funções da *Human Fertilization and Embryology Authority* (HFEA) (óvulos e embriões), da *Human Tissue Authority* (HTA) (tecidos), o *National Health System* (NHS) (ensaios clínicos e adoção de TC) e, mais tarde, com a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) (regulação das TA).

Na estratégia de 2011, o Governo consegue fazer prosperar em curto prazo a criação de uma única Autoridade em Pesquisa em Saúde (*Health Research Authority*- HRA) - com a fusão da HFEA e a HTA. Na nova instituição se unificam os processos de aprovação científica, técnica e ética das pesquisas e ensaios clínicos. Mas essa medida tem gerado posições desencontradas entre reguladores e diversas controvérsias na comunidade científica e nos hospitais – antes responsáveis autônomos dos ensaios clínicos - e que criticam: o escasso controle cidadão dos processos dentro do NHS e as assimetrias na aprovação e acesso aos resultados dos ensaios clínicos (BOSELEY, 4 de abril de 2011).

O caso dos EUA

No caso dos EUA, existe uma diferença substantiva entre a máxima responsabilidade de regulação que recai na *Food and Drug Administration* (FDA) e a regulação específica e semiautônoma dos vários Estados, ainda que a regulação desenhada pela primeira instituição costume ter prioridade. Na FDA, a Direção de Terapias Celulares, de Tecidos e Genética (OCTGT), que opera dentro do Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica, tem classificado dois tipos de células-tronco segundo níveis de risco. A primeira categoria corresponde às células tronco minimamente manipuladas (produtos 351 - autólogos), que se consideram de menor risco para o desenvolvimento de terapias. Por contraste, a segunda categoria, inclui as células-tronco que são mais do que minimamente manipuladas, (produtos 361 - alógenos) ou utilizadas de forma não homóloga - que refere-se à aplicação de um produto derivado de um tecido para o tratamento de outro tecido do mesmo paciente com uma função semelhante (BORTZ *et al.*, 2019). Essa categoria de células tronco associa-se a riscos mais altos que na utilização homóloga.

Em 2007, as terapias celulares minimamente manipuladas foram reguladas com o nome de "Produtos Celulares e de Tecidos Humanos" (HCT/Ps), sendo os EUA o primeiro país no mundo em implementar essa regulação (FDA, 2007). Esses produtos não precisam de aprovação prévia da FDA para a entrada no mercado e podem ser administradas aos pacientes segundo a Regulação de Tecidos de 1997, um assunto que tem desencadeado um debate público significativo (KLEIDERMAN *et al.*, 2018).

Por outro lado, os produtos alógenos com células tronco são classificados como drogas biológicas porque qualquer processo que envolve cultura, expansão e inclusão de fatores de crescimento ou antibióticos, deve ser mais estritamente regulado devido aos possíveis efeitos adversos que possam gerar. Essas terapias devem seguir todas as fases dos ensaios clínicos e eventualmente serão outorgadas o status de "nova droga investigativa" (NID), e devem contar também com a certificação de boas práticas de manufatura (GMP).

O caso do Brasil

As duas agências no Brasil que regulamentam o setor não se especializam em MR e estão diferenciadas segundo a normatividade ética e a técnica: a Comissão Nacional de Ética Humana em Pesquisa (CONEP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Tem levado um tempo considerável para que o processo de regulamentação da MR amadureça no Brasil, em especial, a regulação que envolve os ensaios clínicos, que vêm integrando cláusulas semelhantes às europeias e americanas.

Em 2004, a Anvisa publicou a resolução RDC 219 para permitir a terceirização dos ensaios clínicos às consultoras especializadas e apresentar diretrizes de boa prática clínica. Em 2012, a RDC 36 21 simplificou a análise dos ensaios que já tivessem sido aprovados pelas agências regulatórias internacionais e transformou em obrigatório o registro de ensaios clínicos nacionais no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). A RDC 38 de 2013 regulou os novos medicamentos dentro do programa de "acesso expandido aos pacientes", uso compassivo e uso pós ensaio clínico. Através da RDC 9 24 de 2015, a avaliação dos ensaios clínicos tornou-se centralizada, o que reduziu o tempo médio da avaliação em cinco anos.

Para a terapia celular e genética, a Anvisa adotou recentemente a definição da Agência Europeia de Medicina (EMA): produto medicinal de terapia avançada (PTA), podendo estes serem classificados como: (a) PTA classe I, aqueles que são sujeitos à "manipulação mínima" que não altera significativamente suas características biológicas; e, (b) PTA classe II, que corresponde às terapias celulares e genéticas, sujeitas à "manipulação extensa". A Anvisa também publicou três resoluções recentes de regulamentação do PTA: (a) a RDC 214 de fevereiro de 2018 sobre as boas práticas clínicas em pesquisa com seres humanos;

(b) a RDC 260 de dezembro de 2018 sobre os procedimentos para o desenvolvimento de ensaios clínicos; e, (c) a RDC 338 de janeiro de 2020 sobre a aprovação desses produtos no Sistema Único de Saúde (SUS) e sua comercialização no Brasil (AUTOR, 2023).

Flexibilização Regulatória

Dentro da primeira tendência regulatória chamada de “harmonização”, na última década, tem havido em nível global tentativas sistemáticas de flexibilização da regulação na RM (ACERO, 2020; SIPP; SLEEBOOM-FAULKNER, 2019). Tem se atribuído essa tendência a múltiplos fatores: a pressão crescente dos consumidores em saúde, o “lobbying” das grandes firmas farmacêuticas para a produção rápida e economicamente “viável” de drogas; a influência das ideias libertárias dentro dos processos de advocacia e a agência dos governos nacionais para o acesso às oportunidades de inovação doméstica no contexto das inequidades na competição global (ROSEMANN, et.al., 2019). Mas também os países têm atribuído diferentes significados a conceitos regulatórios como: risco, segurança, eficácia e responsabilidade. Os significados são diferentes por país dentro da mesma proposta geral de harmonização e, a sua redefinição é ainda mais variada no caso da proposta de diversificação.

Desde o ano de 2017, há várias tentativas no RU de flexibilização regulatória na aprovação das terapias avançadas (TA) para diminuir os tempos da sua entrada no mercado e seus custos, que se enquadram dentro do “Esquema de Acesso Rápido à Medicina”. O esquema aprova a existência de medicamentos sem autorização prévia de mercado, relacionadas a doenças que comprometem a vida e quando existe uma necessidade clínica não satisfeita (DEPARTMENT OF HEALTH, 2011). O processo envolve diferentes formas de aprovação “não rotineira” de um tratamento por um clínico responsável no hospital, para um paciente individual ou um grupo menor de pacientes, na ausência de outras alternativas válidas de cura (FAULKNER, 2016). As normas flexíveis contribuem para redefinir as relações de poder dentro do campo em estudo, na direção da hegemonia dos profissionais individuais nas decisões referentes às fases iniciais dos ensaios clínicos (AUTORA, 2019).

Em 2016, o Ato de Cura do Século XXI (*The Twenty-First Century Cures Act*) introduz nos EUA um novo programa rápido (*fast-track*) para o desenvolvimento e avaliação das TA (HOOGLER; DAS, 2017), permitindo ensaios clínicos mais curtos e com um número menor de pacientes. O programa resultou em um aumento da pressão social sobre o FDA para estabelecer requisitos mais estritos durante a fase posterior à aprovação das terapias e com fins de garantir segurança e eficácia. Como parte dessa resolução, o FDA formulou quatro disposições regulatórias em Novembro de 2017, depois atualizadas no ano de 2020 (FDA, 2020). Elas apontam a: (a) distinguir entre os produtos sujeitos à aprovação, como drogas e aqueles que não o são; e, (b) a redução dos requisitos regulatórios para as novas terapias. Ainda mais, a FDA comprometeu-se a aumentar o monitoramento das clínicas que oferecem intervenções não comprovadas em MR.

Essa última causa também teve influência na tendência à flexibilização normativa das TA nos EUA. Existe nesse país uma proliferação de clínicas não acreditadas que oferecem TA aos pacientes explorando lacunas na legislação federal e desenhando estratégias de desvio. As clínicas promovem intervenções com terapias auto classificadas como minimamente manipuladas ou homólogas, as que apresentam como protocolos standardizados de serviços na prática médica. Mas tem se documentado que muitas dessas clínicas utilizam células tronco que são muito mais manipuladas que o que as clínicas sustentam (FROW *et al.*, 2019).

Tem emergido nos últimos anos nos EUA um número significativo, entre 700 e 750 desses estabelecimentos, no mercado direto ao consumidor (TROUSSON, 2022). Metade

dessas firmas comerciais aproximadamente, concentram-se em três Estados: Califórnia (125), Flórida (116) e Texas (100) (TURNER; KNOEPPLER, 2022).

No caso do Brasil, a flexibilização regulatória não é, em geral, explícita; com exceção de declarações como a do Diretor do Departamento de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO) da Anvisa, que comentou que: se a avaliação de um ensaio clínico em TA pela agência não for completada no período de 30 dias, o médico especialista do paciente é automaticamente autorizado a aplicar esse tratamento (PORTAL R7, 2020). Flexibiliza-se assim, a aplicação dessas terapias em hospitais e consultas, ainda que elas não estejam associadas a um ensaio clínico específico, e seguindo as tendências globais. Ainda, no meu conhecimento, não há registros de clínicas não aprovadas que ofereçam os tratamentos de TA aos consumidores. Mas aparecem muitos relatos nos meios de comunicação solicitando apoio financeiro para pacientes, que pela inexistência de TA em nível local, decidem procurar clínicas não aprovadas no exterior. [Consultar, ACERO (2021 a; b) sobre relatos na imprensa e sobre organizações de pacientes].

Essa mudança da tendência global para a diversificação regulatória caracteriza-se por três processos principais: (a) um número crescente de exceções e isenções regulatórias, que permitem a aplicação de células tronco fora do sistema multifase de ensaios clínicos; (b) em muitos países, uma aplicação branda das regras que resulta numa ampla tolerância de práticas experimentais lucrativas, apesar da existência de protocolos oficiais contrários a elas e obrigatórios; e, (c) a emergência de modelos regulatórios totalmente novos, como no caso do Japão. Em 2014, o Japão introduziu um modelo de aprovação condicional de mercado para os produtos celulares que permite marginalizar as fases 1 e 3 do sistema de ensaios clínicos (ROSEMANN *et al.*, 2016). Os três aspectos representam um grande desafio para a parceria e colaboração entre países em ensaios clínicos multicêntricos, assim como, para a segurança e bem-estar dos pacientes (LUO, 2011).

INSTITUIÇÕES DE LIDERANÇA NOS TRÊS CONTEXTOS NACIONAIS

No RU, a MR é financiada por um sistema complexo de agências e entidades principalmente públicas (MRC, 2012). A agência de Pesquisa e Inovação (UKRI), é a maior fornecedora de financiamento para inovação. Em 2013, foi fundada nessa agência, a Plataforma de Medicina Regenerativa do Reino Unido (UKRMP), financiada por três dos Conselhos de Pesquisa. A Plataforma visa enfrentar os desafios translacionais da MR, garantir o aumento da competitividade internacional das empresas locais, construir uma comunidade conectada e desenvolver plataformas tecnológicas e médicas para as novas terapias em *hubs* interdisciplinares de pesquisa.

A Plataforma da UKRI tem sido considerada como um modelo de apoio governamental, de uma duração inicial de 10 anos (DIMSKY, 2020). Também, tem sido bem-sucedida por promover uma cultura de colaboração com os cientistas e nas negociações entre os gestores de políticas públicas e a indústria. Desde o ano de 2012, essa iniciativa resultou em um aumento considerável de ensaios clínicos. Mas alguns dos problemas enfrentados têm sido: a dificuldade dos cientistas para se enquadrar na abordagem orientada a metas propostas pela direção do Programa e bastantes conflitos no sistema de distribuição do financiamento entre Universidades (MOUNTCASTLE, 2021; WEISMAN; WATT, 2016).

Há também no RU instituições para apoiar tecnicamente a manufatura das TA em grande escala, que não se igualam a outras em nível global. No caso da MR, a manufatura resulta muito diferente da produção de um medicamento farmacológico, onde se produzem comprimidos uniformes em massa. As TA requerem o tratamento e entrega segura de células vivas. A Catapulta de Terapia Celular e Genética (CGTC) (iniciativa privada com

apoio público/privado) e o Centro de Manufatura Inovadora em MR (iniciativa pública), foram criados com fins de apoiar os processos de manufatura.

A CGTC, constitui-se em um dos nove centros de tecnologia de diversos setores da economia, para contribuir na implementação da estratégia governamental industrial do RU e estabelecer uma ponte entre a pesquisa acadêmica e a comercialização das TA. A missão explícita do CGTC é acelerar os tempos entre a pesquisa clínica e a comercialização, legitimar os projetos na MR que considera como comercialmente promissores, colaborar na atração de parcerias nacionais e internacionais e, também, na resolução de tensões entre diferentes redes sócio-técnicas em competência.

A Catapulta do MR se organiza em três equipes para: (a) a planificação das finanças e negócios; (b) o desenho de processos e operações clínicas; e, (c) o seguimento de temas regulatórios (THOMPSON; FOSTER, 2013). Em síntese, o CGTC atua para dirigir atividades de pesquisa e clínica que aparecem dispersas, heterogêneas e pouco coordenadas e contribui a desenvolver trajetórias específicas de comercialização que apontam a gerar valor de mercado. A Catapulta também coordena três Centros de Tratamento em Terapias Avançadas (ATCC), para facilitar a adoção delas no Sistema Nacional de Saúde (NHS). Esses centros conectam os produtos ainda em ensaios clínicos, ou já desenvolvidos pela indústria, com os pacientes, hospitais e consultórios onde se implementam as terapias (GARDENER; WEBSTER; BARRY, 2018).

O Centro de Manufatura Inovadora em Medicina Regenerativa foi fundado no ano de 2011, e funciona junto a três universidades - Loughborough, Nottingham e Keele -, 20 parceiros industriais e vários usuários. Trabalha em estreita colaboração com o CGTC, ainda que se especialize em criar uma ponte entre a biologia, a medicina e a engenharia. Relaciona-se com os centros acadêmicos e com o governo, apoiando o desenvolvimento de políticas públicas e de regulação (Consultar, <https://epsrc.ukri.org/newsevents/pubs/cimbrochure/>).

Existem também outras instituições independentes de apoio à MR, constituídas em geral, através de parcerias público-privadas. As principais são: o Banco de Células Tronco do RU (UKSCB), um repositório de linhagens, o Foro de Células Tronco do RU (UKSCF), de apoio científico e regulatório e a Sociedade Internacional de Pesquisa em Células Tronco (ISSCR) de apoio aos públicos, das quais falaremos na próxima seção. O financiamento da MR por Fundações privadas e independentes é um fenômeno característico do RU.

Nos EUA, o enquadramento institucional na MR tem um nível de grande complexidade, derivada das diferenças entre agências de financiamento, normas regulatórias e práticas institucionais em nível Federal e estadual. Outro fator que intervém neste cenário complexo é a importante presença de iniciativas privadas em RM das Fundações e outras instituições como, por exemplo: a Christopher Reeves Foundation (lesões na medula espinhal), a Michael J. Fox Foundation (pesquisa em Parkinson), a Bill & Melinda Gates Foundation (financiamento de pesquisas em saúde, por exemplo, o Centro Gates de Medicina Regenerativa, Colorado) e o Centro de Medicina Regenerativa da Clínica Mayo, Florida. Estima-se que seu aporte representou, até 2014, entre 20% e 25% do investimento nacional na MR (LITTMAN *et al.*, 2015).

O instituto modelo em MR nos EUA, sem paralelo com outras iniciativas estatais, é o Instituto de Medicina Regenerativa da Califórnia (CIRM). Ele foi fundado no ano de 2004, com um orçamento apenas cinco vezes menor que o alocado aos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) no mesmo ano (WEISSMAN; WATT, 2016). Sua fundação foi uma resposta em nível estatal às duas proibições do uso de financiamento público para novas pesquisas com células tronco embrionárias, fora das já preexistentes. Esses decretos foram assinados pela administração do Presidente George W. Bush e fundamentados por argumentos religiosos/morais; crenças que consideram os embriões humanos com direitos como pessoas desde a gestação.

O Instituto congregou cientistas, representantes de organizações de advocacia – como, por exemplo, *Americans for Cures* – e outros profissionais interessados em expandir as pesquisas com células tronco embrionárias em nível estadual. Os grupos colaboraram na redação de uma proposta de votação, conhecida como *Proposition 71: The Californian Stem Cell Research and Cures Initiative* (State of California, 2004). Esta foi apresentada ao eleitorado estadual e teve a aprovação de 59% dos votantes para uma iniciativa de financiamento por 10 anos. Contribuições financeiras diretas também foram feitas pelo público geral, autorizado a vender uma quantidade predeterminada de títulos estaduais.

Nos inícios, o investimento do CIRM priorizou a infraestrutura, a educação e a biologia básica. Mas desde 2008, focalizou-se em pesquisa translacional e clínica, em especial, para a descoberta de novas drogas e a modelagem de doenças *in vitro*, empréstimos para o setor comercial e a distribuição a baixo custo de células tronco para pesquisadores do Estado. A diferença da UKRI no RU, o financiamento é repassado pela instituição diretamente ao setor comercial, sem que as empresas precisem postular previamente a instâncias públicas. No caso do RU, as empresas precisam, para ter acesso aos empréstimos, uma primeira aprovação da Catapulta e/ou do Inova RU.

Uma outra grande diferença do CIRM com as instituições britânicas na MR é a implementação de uma maneira muito inovadora de governança. O CIRM criou um Comitê Independente e Cidadão de Monitoramento (ICOC), integrado por acadêmicos, lideranças industriais e representantes das organizações de pacientes. O comitê tem a responsabilidade de desenhar políticas, tomar decisões em pesquisa e monitorar as atividades do Instituto. Isto contrasta com o *modus operandi* do NIH que apenas conta com retroalimentação de assessores da comunidade acadêmica - uma forma em que também funcionam muitas das instituições relevantes na MR do RU. Outra inovação em governança central no CIRM é a ampla convocatória e o engajamento público com que se desenvolvem as reuniões do Comitê e que seus resultados são divulgados de forma transparente no sítio web do CIRM. O Instituto tem contribuído para a geração de emprego local, a aprovação de 68 ensaios clínicos até 2020, oferecido orientação regulatória aos pesquisadores e ao setor privado e promovido uma cultura de cooperação para enfrentar os desafios translacionais.

Em 2020, se desenvolveu uma segunda iniciativa de votação para dar continuidade ao financiamento do CIRM, concebida em termos semelhantes à anterior, e chamada de *Proposition 14* (State of California, 2020). Mas ela apenas ganhou por 51% dos votos do público e em relação a um financiamento muito menor. A aparente resistência à nova proposta se fundamenta em várias críticas à instituição: (a) a terciarização das suas decisões bioéticas; (b) um exagerado respeito da potencialidade de cura das TA; (c) sua contribuição à proliferação de clínicas não acreditadas; e, (d) o relaxamento das proibições à pesquisa com células tronco embrionárias com apoio público, que deu origem à iniciativa da fundação do CIRM. O Presidente Barack Obama eliminou essas barreiras em 2009, pela Ordem Executiva 13505, chamada: *‘Removing Barriers to Responsible Scientific Research Involving Human Stem Cells*.

No caso do Brasil, não existe uma instituição que centralize o financiamento e a normativa da MR. As duas agências que regulamentam o setor não se especializam em MR: a Comissão Nacional de Ética Humana em Pesquisa (CONEP) e seu sistema de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) em diferentes instituições e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que regula drogas e medicamentos em geral.

A partir dos anos de 2009/2010, há grande incentivo às pesquisas com células tronco, desde a pesquisa básica às pesquisas clínicas, apoio financeiro para as empresas *startups*, mas aprovam-se apenas dois editais para pesquisas clínicas de base genética. A contribuição financeira do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) à área é maior no ano de 2009, no decorrer da aprovação da Lei de Biossegurança, e

concentra-se no período entre 2012 e 2016, anos nos quais houve uma estratégia estatal mais sistemática de apoio público à RM.

Ainda assim, o financiamento da área no Brasil se distribui em um número significativo de agências públicas. Mas existe uma falha de coordenação notável entre as agências responsáveis, uma pulverização das múltiplas formas de financiamento e um caminho de inovação com escassa responsabilidade social.

O financiamento federal, na área, no período entre 2002 e abril de 2021, corresponde a um total de R\$ 467.672.706,08, referente a 1.656 projetos. O CNPq é o maior responsável do financiamento do valor total (38,99%), aprovado em geral através de chamadas públicas ou editais de competição entre pesquisas e correspondendo a 1.358 projetos. O Ministério da Saúde (MS) coloca-se em segundo lugar no financiamento (32,24%) e referente a 257 projetos, a metade deles financiada pelo seu Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e o restante, por parceiros orçamentários. Entretanto, a contribuição financeira à MR da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) corresponde a 31% do total e a do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) a 16,2%. Os recursos concentram-se em projetos técnicos e empresariais de muito maior tamanho.

Há um grande declínio no número de projetos financiados pelo MS a partir de 2015, nos anos de mudança na coalizão política de governo da Presidente Dilma Rousseff para a do Presidente Michel Temer. O crescimento é retomado em 2020, mas com um número reduzido de projetos de maior tamanho e devido à passagem de vários ensaios clínicos para a fase 3.

O projeto que recebe o maior financiamento nesses anos é o Projeto Genomas Brasil ou Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão, que se desenvolve em duas linhas de atuação: (a) o sequenciamento genômico de uma parte da população com fins de diagnóstico e predição do risco das doenças; e, (b) o emprego de TA que considere a constituição genômica do paciente. Genomas Brasil é inspirado no projeto 100.000 Genomas do Reino Unido, iniciado em 2012 (VILELA, 2020).

Na década passada, houve alguma coordenação estatal na promoção de redes cooperativas na MR entre alguns grupos especialistas da comunidade científica. Pode afirmar-se que a melhor institucionalidade em rede na área até a atualidade são: a Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC) e os Centros de Tecnologia Celular (CTC), as duas fundadas no ano de 2008. A primeira, reúne cientistas e pesquisadores especializados para aumentar sua integração e trocas científicas, e que colaboram na formulação das pesquisas, dados e resultados. Os oito CTC, distribuídos pelo país, se especializam em desenvolver células tronco de diferentes tipos (ex. iPS e embrionárias) e realizam a produção e expansão em cultura de 7 tipos de linhagens de CT humanas para pesquisa clínica. As células são especializadas em diferentes doenças (ex. cardiovascular, para o câncer, do sangue) e se distribuem de forma gratuita às equipes de pesquisa em nível nacional. Os Centros também, desenvolvem novas técnicas para a produção de medicamentos de base nacional. O monitoramento dos CTC está a cargo da Anvisa. Em 2010, essas redes complementam-se com a implementação dos bancos de armazenagem de linhagens de células tronco embrionárias (CTE) - o LaNCE da USP e a UFRJ- e mais tarde, de iPS, para a distribuição das linhagens às equipes de pesquisa.

A inclusão do capital privado na MR, a diferença do caso dos outros países analisados, é incipiente e concentra-se principalmente em: (a) empresas *start ups* (em geral, dos centros de pesquisa das Universidades, ex. *Pluricell Biotech* e *Stem Corp*, da USP), e, (b) na participação do capital internacional nos ensaios clínicos, referidos a terapias genéticas e celulares, por empresas como: a *Millennium Pharmaceuticals*, a *Novartis*, a *Janssen Research & Development* e a *LLC da Johnson & Johnson*. As empresas internacionais de biotecnologia, como a *Gamida Cell Ltd*, a *Amgen*, a *Celgene*, a *ReViral* e a *Genentech*, de tamanho médio, também desenvolvem ensaios clínicos no país. Por outro lado, é quase inexistente o apoio

de Fundações e as doações privadas de pessoas na área, exceto através de aportes pequenos por empresas de tamanho pequeno e médio e por algumas associações de pacientes. No caso da terapia genética, a Casa Hunter – uma organização de pacientes com apoio internacional- também representa uma exceção.

Em síntese, os países estudados se diferenciam não apenas no volume de financiamento, mas também na evolução de sua institucionalidade regulatória, na forma de inclusão do capital privado, no nível de avanço técnico de apoio à manufatura e nas instalações de produção de TA. Em parte, devido a essas características diferenciais, alguns deles conseguem aprovar um número substantivo de terapias genéticas e celulares.

Por exemplo, observa-se que mais da metade dos produtos em TA aprovados correspondem aos EUA e também a totalidade das terapias celulares baseadas no sangue do cordão umbilical. Em segundo lugar, tem relevância os produtos aprovados por: Coreia do Sul, Índia, Singapura, Austrália e Nova Zelândia, países que variam bastante nos tipos de produtos aprovados. Resulta muito significativa, entre os países emergentes, a presença da Coreia do Sul, responsável pela aprovação de 12 produtos (16 % do total global) e quase todos referentes a terapias desenvolvidas com base em células tronco mesenquimais (ALLIANCE FOR REGENERATIVE MEDICINE, 2022).

Instituições supranacionais

Algumas instituições relacionadas à MR e baseadas nos países avançados têm alcance internacional, ainda que com focos e interesses diferentes. São os casos, por exemplo, do: *Wellcome Trust*, do *Nuffield Council on Bioethics*, do *International Stem Cell Research Forum* (ISCRF), da *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR), da *International Society for Gene & Cell therapy* (ISCT), da *Alliance for Advanced Therapies*, *International Cellular Medicine Society* (ICMS) e dos Bancos de Linhagens Celulares. Nos referiremos de modo breve a suas principais características e funções.

O *Wellcome Trust*, fundado em 1936 no RU, é uma sociedade de beneficência independente e dedica-se a financiar grandes pesquisas em nível global na área da saúde, concentradas, nestes últimos anos, nos temas de: saúde mental, mudança climática e doenças infecciosas. Oferece uma grande variedade de formas de financiamento de longo prazo, bolsas para pesquisadores, prêmios estratégicos e apoia iniciativas em pesquisa científica de grande tamanho. O *Trust* participa ativamente em revisões e propostas de regulação na MR junto a agências dos governos. Ou seja, enquanto instituição socialmente respeitada e com um nível de financiamento considerável, influi diretamente no desenho da regulação e das políticas públicas da MR em nível nacional e internacional. Ela também promove o engajamento público e a ética em pesquisa nos países desenvolvidos.

O *Nuffield Council on Bioethics* também é baseado no RU. Foi fundado no 1991, e é financiado desde 1994, pelo *Wellcome Foundation* e o Conselho de Pesquisa em Saúde. Dedicar-se a identificar as questões éticas mais relevantes dos avanços recentes em biomedicina e que são controversos e/ou geram preocupação pública. O Conselho examina esses assuntos com a participação dos diferentes grupos de interesse, gera informação de política pública ética para os governos, cobertura e debates na mídia e publicações especializadas. Ainda assim, ela é uma instituição de menor tamanho e alcance internacional do que o *Wellcome Trust*.

O Foro Internacional de Pesquisas em Células Tronco (ISCRF), baseado no RU, mas atuando em nível global, coordena desde 2010 - com a participação de 18 laboratórios localizados em 10 países - um registro de células tronco e três iniciativas diferentes para a sua padronização internacional, chamadas ICSI 1, 2 e 3 (WEBSTER; ERIKSSON, 2008). O Foro contribui para ampliar o controle dos patamares científicos e tecnológicos e dos ensaios clínicos multicêntricos em nível internacional. Estabelece níveis de excelência

consensuais entre laboratórios e demarca as fronteiras da comunidade científica internacional “com autoridade” na área. Desse modo, contribui à governança global da MR e promove sua harmonização técnico-regulatória.

Observa-se que, no início da década passada, agências de liderança global em MR tomaram várias iniciativas supranacionais para a harmonização das regulações no setor. A liderança desse processo foi da Sociedade Internacional de Pesquisa com Células Tronco (ISSCR) (TURNER, 2021). A Sociedade, fundada em 2002 e baseada no RU, mas de alcance internacional, é uma associação profissional especializada, independente e sem fins lucrativos. Dedicar-se a promover um debate científico rigoroso e deliberações éticas em relação à MR, em especial, informando ao público leigo. Representa na atualidade 4.700 cientistas, educadores, especialistas em ética e líderes empresariais em mais de 70 países.

Ela tem desenvolvido múltiplas diretrizes de conduta profissional para o setor e apresentado revisões para vários temas. Em 2006, desenhou diretrizes sobre a conduta profissional adequada para o desenvolvimento de pesquisas com células tronco embrionárias e, em 2008, sobre a translação clínica das células tronco. Elas foram e são expandidas a outros assuntos e atualizadas periodicamente, nos anos 2016, 2018 e 2021 (ISSCR, 2018; LOVELL-BADGE, *et al.*, 2021). A edição de genes – um tema muito controverso – é aprovada pela organização em relação às células somáticas, excluindo a edição das células da linha germinal, já que se considera que elas ainda não têm suficiente comprovação científica.

Devido à proliferação de clínicas não aprovadas, primeiro nos países emergentes e mais tarde nos avançados, a ISSCR tem publicado informação em MR útil para o público amplo: listas das clínicas com acreditação e diretrizes em relação aos aspectos que os interessados devem considerar antes de se decidir por tratamentos com TA. A Instituição considera-se um recurso educativo para empoderar aos pacientes e ao público leigo para ampliar suas possibilidades de tomar decisões informadas. Ela também facilita o contato entre pacientes potenciais e seus familiares com especialistas na área. Em termos éticos e regulatórios a ISSCR tende a promover a harmonização regulatória.

A Sociedade Internacional de Terapias Genéticas e Celulares (ISCT), estabelecida em 1992, é uma organização sem fins lucrativos com 3.000 integrantes, que incluem cientistas e médicos especializados, e que representam 60 países. Sua missão é avançar no uso científico-técnico de terapias celulares para adultos de forma segura e efetiva. Ela gera oportunidades de educação e interação para pacientes em procura dessas terapias, diretrizes clínicas e laboratoriais para médicos, pesquisadores e clínicas associadas em nível global, e conexões com os projetos de pesquisa em andamento, baseados em células tronco e em plasma rico em plaquetas (PRP). As suas áreas de atuação são: acadêmica, regulatória e comercial, e ela principalmente estabelece fortes relações com agências regulatórias globais, instituições acadêmicas e parceiros industriais, gera revisões periódicas de diferentes iniciativas regulatórias e publica uma Revista: *Cytotherapy* (ISCT, 2017).

Em 2023, publicou seu Primeiro Informe Bianual sobre Regulação em Terapias Celulares e Genéticas baseada nos dados da *Citeline* – uma provedora líder em inteligência sobre drogas, dispositivos, ensaios clínicos, empresas e mercados. O informe apresenta uma visão global do cenário regulatório das terapias celulares e genéticas e dos produtos aprovados (n=87 em total, dos quais 71% são produtos celulares sem modificação genética), nas áreas de terapias celulares e genéticas e de células com modificação genética. E quanto ao cenário regulatório das TA, a sociedade analisa as mudanças em várias instituições: na Comissão Europeia, na FDA, na Health Canada, no Ministério de Saúde da Nova Zelândia, na *Therapeutic Goods Administration* (TGA) da Austrália e na Organização Mundial da Saúde (OMS). Ainda que busque posições uniformes no nível técnico e promove a inovação, a sociedade tem argumentado a favor de aplicações da TC fora do sistema dos ensaios clínicos convencionais, ou seja, apontando à diversificação regulatória

(ISCT, 2017). As diretrizes de outras associações internacionais também tem argumentado a favor da aplicação clínica da terapia celular fora do sistema de ensaios clínicos multifase, por exemplo, a *International Cellular Medicine Society* (ICMS) e a *International Association of Neurorestoratology*. (ROSEMANN *et al.*, 2016).

A *International Cellular Medicine Society* (ICMS) é uma sociedade independente e sem fins lucrativos integrada por médicos, pesquisadores e pacientes e dedicada ao avanço efetivo e com segurança das terapias celulares com células tronco adultas. Sua particularidade é que mantém um registro gratuito de tratamentos celulares disponíveis e de clínicas as quais eles certificam. Publicam uma *Newsletter* e tratamentos de fronteira. (Consultar, <https://www.faim.org/international-cellular-medicine-society-icms>).

A Aliança de Medicina Regenerativa (ARM) é uma liderança de advocacia global para a difusão dos benefícios das terapias celulares e medicinas genéticas para os pacientes, para os sistemas de cuidado em saúde e para a sociedade em geral. Ela vincula os desenvolvedores de terapias, os maiores centros de medicina e pesquisa, os provedores de instrumentos e tecnologias com as organizações de pacientes. Classifica em seu site web, segundo o tipo de medicinas e terapias, listas atuais de tecnologias já aprovadas em diferentes países em nível mundial, por exemplo: (a) Produtos de Imunoterapia em base a Células (n=13), Produtos de Terapia Genética (n=16), Produtos de Terapia Celular (n=21), Produtos do Sangue do Cordão Umbilical (n=8) e Produtos de Engenharia Genética (n=16), em total. Os principais países de maior produção em ordem de importância são: os EUA, a União Europeia, o Japão, a China e o Canadá, atuando sozinhos ou em associação entre alguns deles. (Consultar, <https://alliancerm.org/>).

Em síntese, entre as sociedades supranacionais revisitadas, existem aproximações e assuntos prioritários em cada uma: (a) o financiamento de pesquisas e o assessoramento aos governos na *Wellcome Trust* e na ética da biomedicina pelo *Nuffield Council on Bioethics*; (b) a harmonização internacional dos processos técnicos de produção de células no *Forum*; (c) a conduta profissional, a ética e a proteção dos pacientes na *ISSCR*; (d) as negociações regulatórias internacionais e a assessoria internacional a indústria sobre terapias avançadas na *ISCT*; (e) a provisão de registros de terapias celulares gratuitos aos pacientes com acreditação da instituição, na ICMS, e, (f) a advocacia das necessidades dos pacientes e do acesso e disponibilidade das terapias na *ARM*. Como já comentamos, algumas instituições supranacionais funcionam com tentativas de harmonização regulatória global, como é, por exemplo, a *ISSCR*. E outras apoiam a diversificação como a *ICMS*. Um outro tipo de tentativa de harmonização, com uma função técnica, normativa e regulatória na área, tem sido a liderada pelos bancos de armazenagem de células e linhagens, com a standardização das práticas científicas, assim como, pelos registros de pesquisas em fase de ensaio clínico.

Em 2002, fundou-se o Banco de Células Tronco do RU (UKSCB), primeiro em nível global, para prover um repositório com garantia de qualidade das linhagens de células tronco adultas humanas, embrionárias e fetais e na frente da preocupação, nesse momento, da procura ética de células tronco embrionárias humanas (STEPHENS; ATKINSON; GLASNER, 2008). A instituição gerenciou e facilitou o abastecimento e utilização das linhagens por pesquisadores em nível mundial, incluindo-se, mais recentemente, as linhagens de células de nível clínico. Financiado por dois Conselhos de Pesquisa do RU, ele tem capacidades regulatórias indiretas para o movimento das linhagens de células tronco embrionárias desde e até o RU, decisões que são tomadas por um grupo interdisciplinar de especialistas, cientistas sociais, expertos em ética, médicos clínicos e público leigo.

A iniciativa da fundação do Banco do RU foi a base para a criação, nos últimos 10 anos, de muitos outros bancos internacionais na Europa, Ásia e América do Norte. Também, tem se criado um grupo de trabalho - A Iniciativa do Banco de Células Tronco (ISCBI) - para promover a partilha das melhores práticas e harmonizar os padrões éticos e técnicos nas células e linhagens a serem utilizados em nível global (KNOPPERS; ISASI, 2010).

Finalmente, existem os registros internacionais de pesquisas e ensaios clínicos que indiretamente formam parte das tentativas de harmonização regulatória, na medida em que legitimam os ensaios inscritos e em andamento. Também permitem identificar as lacunas no conhecimento existentes, observar tendências dos estudos, identificar especialistas nas diversas áreas e oferecem acesso à informação sobre estudos que estejam recrutando voluntários para pesquisa. Também padronizam a regulação, no sentido em que o *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) indica aos editores de revistas científicas que exijam dos autores o número de registro das suas pesquisas para a submissão de trabalhos (PECCIN, 2007).

O registro mais importante é a Plataforma Internacional para Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP) da OMS e da ICMJE que exige uma série de informações para a identificação dos ensaios e dos pacientes. No caso dos registros nacionais, os dados serão direcionados para os registros recomendados pela OMS. Esses registros primários de ensaios clínicos são: www.actr.org.au (*Australian Clinical Trials Registry*), www.clinicaltrials.gov e <http://isrctn.org> (*International Standard Randomised Controlled Trial Number Register* (ISRCTN)), e ainda possibilitar uma concentração de informação, permitem uma harmonização de critérios de seleção e inscrição de ensaios. Ou seja, prevalece ainda em nível formal na MR a harmonização regulatória, o que não impede o dissenso e as consequências dele em termos de visibilidade internacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Voltando a nossas perguntas iniciais, como primeiro ponto, a única forma de poder contar nesta área com políticas orientadas a missões, é a existência de agências públicas especializadas na MR que estabeleçam consensos para uma coordenação estatal equânime e sistemática, com avaliações periódicas de cumprimento de metas e reformulações que, por um lado, atendam às necessidades da sociedade e, por outro lado, ajudem a manter a competitividade dos produtos em nível global. Entre os casos analisados, esse tem sido o processo do RU através de décadas, ou seja, onde o fator tempo tem tido um papel importante na atualização científico-técnica, da regulação, da implementação de políticas e da institucionalidade.

Um segundo ponto, consiste na necessidade de diminuir conflitos regulatórios e institucionais entre as práticas centralizadas nos países e as descentralizadas. Nesse sentido, o caso dos EUA vem a se desenvolver de modo contrário, com oposições e interferências significativas entre o nível Federal e estadual, e às vezes, cada um com políticas orientadas a missões contraditórias entre si, assim como, com instituições organizadas e tomada de decisões baseadas em níveis diferentes de engajamento público. Isso acontece apesar do longo tempo de experiência na MR com que o país conta.

Em terceiro lugar, o surgimento do dilema entre harmonização e diversificação regulatória continua sem resolução e gerando problemas, não apenas nos países avançados, mas principalmente, nos nichos da MR ocupados pelos países emergentes. Isto se reflete, no caso do Brasil, que havendo iniciado a área apenas com apoio estatal, se defronta com a necessidade financeira de incluir o capital privado de modo bastante tardio para poder inserir-se de forma adequada no mercado global da MR. Por um lado, tem se adotado e, por vezes, adaptado ao contexto local, a regulamentação internacional. Por outro lado, na medida que a translação clínica avança, tem se reduzido a possibilidade competitiva do Brasil na área, em especial, no caso dos ensaios clínicos e da manufatura de TA. Uma exceção quiçá – dependendo de seu desenvolvimento futuro - seja a intenção de instaurar “uma política orientada a missões” vinculada ao projeto Genoma Humano.

Na atualidade, predominam ainda em nível global as ações de harmonização regulatória que, como descrevemos, realizam diferentes instituições supranacionais cada uma

concentrada em temas diferentes. Mas, por outro lado, a flexibilização regulatória já aprovada nos três países em análise, abre as portas dentro de cada um deles a formas de diversificação normativa. Estas ainda aparecem incertas ou confusas, quanto a seus efeitos sobre a segurança, a eficácia e a efetividade das terapias em MR. Por um lado, as flexibilidades regulatórias respondem às demandas dos pacientes organizados, mas por outro, podem vir a diminuir seu bem-estar nos tratamentos e gerar resultados adversos. Os últimos, em muitos casos, ainda não são suficientemente conhecidos.

Se propõe que, no futuro, sejam analisadas em mais detalhe essas situações, incluindo a visão dos próprios pacientes e suas organizações e, desenvolvendo estudos específicos referentes a uma maior quantidade de contextos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLIANCE FOR REGENERATIVE MEDICINE. *Regenerative Medicine: the pipeline momentum builds*. H1 Report, 2022. Disponível em: <<https://tinyurl.com/yrr3dmez>>. Acesso em: 12 dez. 2023.
- ACERO, L. Ciência, políticas públicas e inclusão social: debates sobre células-tronco no Brasil e no Reino Unido. *Revista Dados*, v. 53, n. 4, p. 855-887, 2010.
- Regulação internacional e governança na medicina regenerativa: trajetórias do Reino Unido e a União Europeia e repercussões para a saúde coletiva global. *OIKOS*, v. 18, n. 2, pp. 82-94, 2019.
- Governança Global, Regulamentação Flexível e os Ensaio Clínicos na Medicina Regenerativa no Reino Unido e na União Europeia. *Physis, Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 4, e300417.
- Enquadramentos na medicina regenerativa: os relatos recentes na imprensa brasileira. *Revista RECIIS- FIOCRUZ*. Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, pp. 942-59, out.-dez.; 2021a.
- Brazilian Patient Organizations and Regenerative Medicine: Selective Comparisons with the Experience of the United Kingdom. *Global Journal of Medical Research Interdisciplinary K*, v. 21, n. 4, pp. 9-24, 2021b.
- Structural trends and State capacities in regenerative medicine in Brazil: Science, innovation, regulation, governance and social inclusion. *Issues in Social Sciences*, v.11, n. 2, p. 29-48, 2023.
- ALLIANCE FOR REGENERATIVE MEDICINE. *Regenerative Medicine: The pipeline momentum builds*, 2022. Disponível em: <<https://tinyurl.com/s8crzah9>>. Acesso em: 11 mar. 2024.
- BORTZ, G. *et al.* Construção das terapias com células-tronco na Argentina: regulação, gestão de riscos e políticas de inovação. *Sociologias*, v. 21, n. 50, pp. 116-155, 2019.
- BOSELEY, S. New medical research body urged to speed up drug trial approvals. *The Guardian*; Abril 4, p. 5, 2011. Disponível em: <<http://www.guardian.co.uk/>>. Acesso em: 24 abr. 2019.
- BUBELA, T. *et al.*, Is belief larger than fact: expectations, optimism and reality for translational stem cell research. *BMC Medical* 10, n. 133, 2012.
- COSSU, G. *et al.* Lancet Commission: Stem Cells and Regenerative Medicine. *The Lancet*, v. 391, n. 10123, p. 883-910, 2018.
- DALEY, G. *et al.* Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2016 ISSCR Guidelines. *Stem Cell Reports*, v. 6, n. 6, pp. 787-797, June 14, 2016.
- DEPARTMENT OF HEALTH. *Taking Stock of Regenerative Medicine in the United Kingdom*. London: Department of Health, Department for Business, Innovation & Skills (BIS), Office for Life Sciences, July 2011.
- DEPARTMENT OF HEALTH. *UK Stem Cell Initiative, Report and Recommendations*. London: Department of Health. 2005.
- DYMSKI, G. The UK productivity paradox and the governance of UK science and technology policy: lessons from California? *Productivity Perspectives*. UK: Edward Elgar Publishing, pp. 324-362, 2020.
- FAULKNER, A. Opening the gateways to market and adoption of regenerative medicine? The UK case in context. *Regenerative Medicine*, v. 11, n.3, pp. 321-330, 2016.

- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Regulation for Human, Cellular and Tissue Products (HCT/Ps)* [72 FR 33667]. 2007. Disponível em: <https://tinyurl.com/ja9k8hkc>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. 2020.
- FROW, E. *et al.* Characterizing Direct-to-Consumer Stem Cell Businesses in the Southwest United States. *Stem Cell Reports*, v. 13, n. 1, pp. 1-7. 2019.
- GREENWOOD, H. *et al.* Regenerative medicine and the developing world. *PLoS medicine*, v. 3, n. 9: e381, 2006.
- GARDNER, J.; WEBSTER, A.; BARRY, J. Anticipating the clinical adoption of regenerative medicine: building institutional readiness in the UK. *Regenerative medicine*, v. 13 n.1, pp. 29-39, 2018.
- HOGLE, O.; DAS, A. The Social Production of Evidence: Regenerative Medicine and the 21st Century Cures Act. *Regenerative Medicine*, v. 12, n. 6, pp. 581-586, 2017.
- HORWITZ, E.M. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, v. 7, n. 5, pp. 393/395, 2005.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH (ISSCR). *A Closer Look at Stem Cell Treatments*. 2018. Disponível em: <http://www.closerlookatstemcells.org>. Acesso em: 12 jan. 2023.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELLULAR THERAPY (ISCT). The survey on cellular and tissue-engineered therapies in Europe and neighbouring Eurasian countries in 2014 and 2015. *Cytotherapy*, v. 20, n. 1, pp. 1-20, 2017.
- KATTEL, R.; MAZZUCATO, M. Mission-oriented innovation policy and dynamic capabilities in the public sector. *Industrial and Corporate Change*, v. 27, n. 5, pp. 787– 801, 2018.
- KLEIDERMAN, E. *et al.* Overcoming barriers to facilitate the regulation of multi-centre regenerative medicine clinical trials. *Stem cell research & therapy*, v. 9, n. 307, pp. 1-9, 2018.
- KNOPPERS, B. M., ISASI, R. *et al.* Publishing SNP Genotypes of Human Embryonic Stem Cell Lines: Policy Statement of the International Stem Cell Forum Ethics Working Party. *Stem Cell Rev and Rep*, v. 7, n. 3, pp. 482–484, 2011.
- KNOPPERS, B.; ISASI, R. Stem cell banking: between traceability and identifiability. *Genome Medicine*, v. 2, n. 73, pp. 73, 2010.
- LITTMAN, N.; BAUM, E. *et al.* Funding for the Translation of Regenerative Medicines. *Translational Regenerative Medicine*. Academic Press, pp. 549-568, 2015.
- LOVELL-BADGE, *et al.* ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update (2012) A Strategy for UK Regenerative Medicine. *Stem Cell Report*, v. 16, n. 6, pp. 1398-1408, 2021.
- LUO, J. *et al.* International Stem Cell Collaboration: How Disparate Policies between the United States and the United Kingdom Impact Research. Research Article. *PLOS ONE* (online), v. 6, n. 3, p. e17684, 2011. Disponível em: <https://tinyurl.com/22fpa35z>. Acesso em: 6 de maio de 2023.
- MARTIN, P. *et al.* From bedside to bench? Communities of promise, translational research and the making of blood stem cells. *Science as Culture*, v. 17, n.1, pp. 29–41, 2008.

- McMAHON, D.; THORSTEINSDÓTTIR, H. Pursuing endogenous high-tech innovation in developing countries: A look at regenerative medicine innovations in Brazil, China and India. *Research Policy*, v. 42, n. 4, pp. 965-974, 2013.
- McMAHON, D.; THORSTEINSDÓTTIR, H. Lost in translation: China's struggle to develop appropriate stem cell regulations. *Scripted*, v. 7, n. 2, pp. 283, 2010.
- MAHALATCHIMY, A. *Regulation of stem cell research in the United Kingdom*. Site internet EuroStemCell, 18 Juillet 2017: <https://tinyurl.com/4nestzea>
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC). *A strategy for UK regenerative medicine*. 2012. Disponível em: <<https://tinyurl.com/5n6r3jmb>>. Acesso em: 25/02/2023.
- MORRISON, M. A good collaboration is based on unique contributions from each side: assessing the dynamics of collaboration in stem cell science. *Life Sciences, Society and Policy*, v. 13, n. 7, pp. 1-20, 2017.
- MOUNTCASTLE, S. Addressing the key translational challenges of regenerative medicine. Innovation News Network website. 2021. Disponível em: <<https://tinyurl.com/5d5ywmwm>> Acesso em: 15 out. 2023.
- PECCIN, M. S. Editorial. Registro de ensaios clínicos: quando e por que fazer? *Journal of Physical Therapy*, v. 11, n. 6, pp.1, 2007.
- PORTAL R7. Em decisão inédita, Anvisa libera terapias alternativas no Brasil. (21/02/2020). Disponível em: Acesso 15 nov. 2022.
- ROSEMANN, A. *et al.* Standardization as situation-specific achievement: Regulatory diversity and the production of value in intercontinental collaborations in stem cell medicine. *Social Science & Medicine*, v. 122, pp. 72-80, 2014.
- ROSEMANN A.; *et al.* Global regulatory developments for clinical stem cell research: Diversification and challenges to collaborations. *Regenerative Medicine*, v. 11, n. 7, pp. 647–657, 2016.
- ROSEMANN, A.; CHAISINTHOP, N. The pluralization of the international: Resistance and alter-standardization in regenerative stem cell medicine, *Social Studies of Science*, v. 46, n. 1, pp. 112–139, 2016.
- ROSEMANN, A.; VASEN, F. *et al.* Global Diversification in Medicine Regulation: Insights from Regenerative Stem Cell Medicine. *Science as Culture*, v. 28, 2, pp. 223-249, 2019.
- SALTER, B. State strategies and the geopolitics of the global knowledge economy: China, India and the case of regenerative medicine. *Geopolitics*, v. 14, n. 1, pp. 47-78, 2009.
- SALTER, B. *et al.* Governing new global health-care markets: the case of stem cell treatments. *Journal of New Political Economy*, v. 22, n. 1, pp. 76-91, 2017.
- SALTER, B. Hegemony in the marketplace of biomedical innovation: consumer demand and stem cell science. *Social Science & Medicine*, v. 131, pp. 156-163, 2015.
- SIPP, D. Pay-to-participate funding schemes in human cell and tissue clinical studies." *Regenerative Medicine*, v. 7, n. 6, pp. 105-111, 2012.
- SIPP, D.; SLEEBOOM-FAULKNER, M. Downgrading of Regulation in Regenerative Medicine. *Science*, v. 365, n. 6454, pp. 644-646, 2019.
- SLEEBOOM-FAULKNER, M. Stem cell research in Asia: looking beyond regulatory exteriors. *New Genetics and Society*, v. 30, n. 2, pp. 137-9, 2011.
- SLEEBOOM-FAULKNER, M. *et al.* Comparing national home-keeping and the regulation of translational stem cell applications: An international perspective. *Social Science and Medicine*, v. 153, pp. 240–249, 2016.

- SLEEBOOM-FAULKNER, M. Regulatory brokerage: Competitive advantage and regulation in the field of regenerative medicine. *Social Studies of Science*, v. 49, n. 3, pp. 355-380, 2019.
- STATE OF CALIFORNIA. Constitutional Amendment. *Text of Proposed Laws Proposition 71*, pp. 147-175, 2004. Disponível em: <<https://tinyurl.com/4xcj3yjp>>. Acesso em: 18 jan., 2023.
- STATE OF CALIFORNIA. *Proposition 14, The California Stem Cell Research, Treatments, And Cures Initiative Of 2020*. Office of the Attorney General, Amendment. 2020. Disponível em: <<https://tinyurl.com/bdp6bckm>>. Acesso em: 18 jan. 2023.
- STEPHENS, N.; ATKINSON, P.; GLASNER, P. The UK Stem Cell Bank as performative architecture. *New Genetics and Society*, v. 27, n. 2, 87-98, 2008.
- THOMPSON, K.; FOSTER, E. P. The Cell Therapy Catapult: growing a UK cell therapy industry generating health and wealth. *Stem Cells Development*, v. 22, Suppl. 1, pp. 35-39, 2013.
- TROUSON, A. California Institute for Regenerative Medicine: Accelerating Stem Cell Therapies in California and Beyond. *Transnational Medicine*, v. 1, n. 1, pp. 6-8, 2012.
- TURNER, L. ISSCR's Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: Supporting development of safe and efficacious stem cell-based interventions. *Stem cell reports*, v. 16, n. 6, pp. 1394-1397, 2021.
- TURNER, L.; KNOEPFLER, P. Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. *Cell Stem Cell*, v. 19, n. 2, pp. 154-157, 2016.
- VAN ZWANENBERG, P. *et al. Regulating technology: International harmonization and local realities*. London: Routledge/ ESRC, 2011.
- VILELA, P. Governo lança programa para mapear genoma de 100 mil brasileiros. Banco de dados vai estruturar medicina de precisão no país. *Agência Brasil*, out. 2020. Disponível em: Acesso em: 12 jul. 2023.
- WEBSTER, A.; ERIKSSON, L. Standardizing the Unknown: practicable pluripotency as doable futures. *Science as Culture*, v. 17, n. 1, pp. 57-70, 2008.
- WEBSTER, A. (Ed.). *The global dynamics of regenerative medicine: a social science critique*. UK: Springer, 2013.
- WEISSMAN, I.; WATT, F. CIRM and UKRMP: Different Ways to Invest in Regenerative Medicine. *Cell Stem Cell*, v. 19, n. 1, pp. 19-22, 2016.