

Seminário Nacional sobre Regulação em

TERAPIAS CELULARES

Relatório



Copyright © 2012. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Presidenta da República

Dilma Rousseff

Ministro da Saúde

Alexandre Padilha

Diretor-presidente

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Adjunto do Diretor-Presidente

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Diretores

José Agenor Álvares da Silva

Jaime César de Moura Oliveira

Adjuntos

Neilton Araújo de Oliveira

Luciana Shimizu Takara

Chefe de Gabinete

Vera Maria Borralho Bacelar

Expediente

Trabalharam neste documento

Equipe da GETOR/GGSTO

Glaucia Pacheco Buffon

Lara Alonso da Silva

Marília Rodrigues Mendes

Marina Ferreira Gonçalves

Renata Miranda Parca

Valéria Oliveira Chiaro

Gerente da GETOR

Daniel R. Coradi de Freitas

Gerente Geral da GGSTO (na época do evento)

Geni Neumann N. de Lima Camara

Gerente Geral da GGSTO (atual)

Luiz Armando Erthal

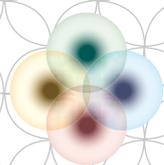
Capa, projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Comunicação, Cerimonial e Eventos - Ascec

Siglário

Abia	Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS	Citec	Comissão de Incorporação de Novas Tecnologias do Ministério da Saúde
Abrasco	Associação Brasileira de Saúde Coletiva	Coopi	Coordenação de Propriedade Intelectual
ABTCEL	Associação Brasileira de Terapia Celular	Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
AGU	Advocacia Geral da União	Conasems	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
AMB	Associação Médica Brasileira	Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ANS	Agência Nacional de Saúde	Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária	CNJ	Conselho Nacional de Justiça
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde	CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
AVC	Acidente Vascular Cerebral	CNS	Conselho Nacional de Saúde
BCTG	Banco de Células e Tecidos Germinativos	CTC	Centro de Tecnologia Celular
BNDES	Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social	CUP	Convenção da União de Paris
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior	Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
Cedin	Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica	Dicol	Diretoria Colegiada da Anvisa
Cemed	Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos	FDA	Food and Drug Administration (Autoridade reguladora dos EUA)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa	Finep	Financiadora de Estudos e Projetos
CFM	Conselho Federal de Medicina	INC	Instituto Nacional de Cardiologia
CFO	Conselho Federal de Odontologia		

Inca	Instituto Nacional do Câncer	PPSUS	Programa de Pesquisa pra o SUS
iPSCs	Células-tronco pluripotentes induzidas	RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
Inpi	Instituto Nacional de Propriedade Industrial	RNTC	Rede Nacional de Terapia Celular
GGSTO	Gerência Geral de Sangue, outros Tecidos, Células e Órgãos	SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
GTPI/Rebripe	Grupo de trabalho em propriedade intelectual da Rede Brasileira pela Integração dos Povos	SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Lance	Laboratório Nacional de Células-tronco Embrionárias	SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
LPI	Lei de Propriedade Industrial	SNT	Sistema Nacional de Transplantes
MS	Ministério da Saúde	STF	Supremo Tribunal Federal
NIH	National Institute of Health (EUA)	SUS	istema Único de Saúde
OMC	Organização Mundial do Comércio	SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
OMP	Organização Mundial de Propriedade Intelectual	UERJ	Universidade Estadual do Rio de Janeiro
OMS	Organização Mundial de Saúde	UFBA	Universidade Federal da Bahia
ONU	Organização das Nações Unidas	UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
PPA	Plano Plurianual	UNB	Universidade de Brasília
		USP	Universidade de São Paulo



Apresentação

O presente relatório tem por objetivo publicizar as palestras e discussões ocorridas durante o Seminário Nacional sobre Regulação em Terapias Celulares, que aconteceu nos dias 17 e 18 de Outubro de 2011 na sede da Anvisa. O seminário foi proposto tendo em vista o contexto atual de desenvolvimento das terapias celulares e o arcabouço regulatório nacional para a área.

Na Anvisa, até o momento, não é concedido o registro para produtos que contenham ou sejam obtidos a partir de células e tecidos humanos, tendo em vista o disposto no parágrafo 4º, do Artigo 199 da Constituição Federal, que veda a comercialização de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e treinamento.

Porém, o progresso tecnológico dessa área trouxe à tona outra realidade para o campo da assistência à saúde. Muitos estudos estão sendo realizados com células-tronco humanas, para diversas doenças, sendo que para muitas doenças pesquisadas não há tratamento disponível atualmente. É um campo que gera grandes expectativas e que pode revolucionar o cuidado à saúde. E ele não é apenas uma promessa, existem produtos concretos dessas pesquisas que já são utilizados na prática médica.

A fim de regulamentar os serviços responsáveis por manipular e armazenar as células humanas e seus derivados utilizados em pesquisa clínica e terapia, a Anvisa publicou a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC N.º 9, em 2011 que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia e dá outras providências. No entanto, essa legislação regula somente os requisitos técnico-sanitários da manipulação dessas células, sendo que, dentro do arcabouço legal brasileiro e face o desenvolvimento científico na área das terapias celulares, ela não é suficiente para abarcar essa nova gama de tratamentos e produtos que existem e que, por ventura, surgirão.

Sendo assim, a Anvisa organizou um Seminário para que se discutisse de maneira ampla e democrática os diversos aspectos que envolvem a área de terapia celular, considerando os aspectos científicos, de natureza ética e legal e também de propriedade intelectual. O Seminário foi gratuito e aberto à participação de qualquer cidadão que se inscrevesse.

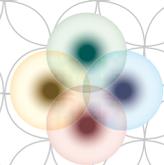
Segundo Geraldo Luchesse, “temas que estão na fronteira do conhecimento estão, também, no campo da incerteza regulatória; este é o caso das terapias celulares”. Portanto, o Seminário foi proposto com o intuito de discutir as possíveis implicações regulatórias futuras do desenvolvimento dessas novas tecnologias em saúde. A proposta era ampliar o debate para que ele abrangesse os diversos aspectos que envolvem um marco regulatório dessa natureza, e não somente os aspectos técnico-sanitários.

Dessa maneira, no primeiro painel, discutiu-se sobre o estado da arte atual das terapias celulares, as perspectivas futuras nesse campo, o financiamento público dessas pesquisas no Brasil e como se dá a inserção de novas tecnologias em saúde no Sistema Único em Saúde - SUS. A intenção era cotextualizar o tema em questão, do ponto de vista científico, e explicitar, para o público, os investimentos do governo brasileiro nessa área e como o Ministério da Saúde define a entrada de novas tecnologias no cuidado à saúde da população.

No segundo painel, a intenção era fomentar uma discussão sobre Propriedade Intelectual e Terapias Celulares. Para tal, programaram-se exposições sobre o regime de patentes internacional e as flexibilidades do setor saúde, a legislação nacional sobre propriedade intelectual, o impacto da concessão de patentes para a saúde e o desenvolvimento de produtos baseados em células e tecidos humanos com o foco na obtenção de patentes.

Por fim, o último painel objetivava um debate sobre os aspectos bioéticos e jurídicos face ao desenvolvimento das terapias celulares, tendo sido proferidas palestras sobre a bioética e as terapias celulares, a interpretação do Artigo 199 da Constituição e os produtos baseados em células e tecidos humanos e a garantia do acesso da população brasileira às terapias celulares.

Portanto, espera-se que o relatório contribua para a discussão dessa temática no Brasil e para a construção de um arcabouço regulatório atual e adequado ao desenvolvimento tecnológico do país, nunca esquecendo sua missão institucional de proteger a saúde da população.



14h – Boas Vindas

Diretor Jaime César de Moura de Oliveira

Em nome da Diretoria Colegiada (Dicol) da Anvisa, gostaria de cumprimentar e agradecer a todos pela presença. Espero que o seminário seja uma fonte de informações e subsídios para tornar a discussão desse tema mais qualificada dentro da agência, a fim de amadurecer uma proposta de regulação. Sempre que vamos efetuar uma medida regulatória devemos nos questionar: por que regular? É importante sempre questionar a necessidade da regulação e sua finalidade. Quais os resultados que queremos atingir? A Anvisa tem a responsabilidade institucional de garantir a segurança e a eficácia dos produtos que regula, mas existem outros aspectos, tais como a criação de um marco regulatório e a definição de atribuições e competências dos diversos atores envolvidos em determinada temática, que precisam ser delimitados para que não haja sobreposição de funções. A regulação deve situar-se num ponto ótimo para que não se regule uma atividade nem além, nem aquém do necessário. É importante, também, refletir sobre os impactos previamente conhecidos e os previamente calculáveis para que a regulação tenha legitimidade. É fundamental que se tenham sempre em mente estas questões para que a Anvisa possa adotar medidas regulatórias adequadas. Desejo sucesso às discussões durante o evento e bom seminário a todos.

14h30 – Palestra de abertura

Geraldo Lucchese

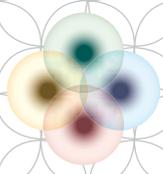
Gostaria de agradecer o convite e parabenizar a Anvisa pela realização deste seminário. Temas que estão na fronteira do conhecimento estão, também, no campo da incerteza regulatória; este é o caso das terapias celulares. Alguns autores denominam a sociedade em que vivemos hoje como uma sociedade tecnológica de risco e a Anvisa sempre deve olhar a questão do risco em suas atividades regulatórias. A primeira pergunta que o regulador deve fazer é “Qual é a magnitude dos riscos envolvidos?”, e aí verificar as possibilidades de intervenção, considerando o contexto social, político e econômico.

Em geral, é praticamente impossível saber todos os impactos que uma nova tecnologia pode trazer. Neste contexto, a regulação pode apontar caminhos menos perniciosos e é preciso debater, discutir e agir com consciência. A Anvisa se legitima quando acumula os conhecimentos científicos necessários para agir. O conhecimento científico se transforma em produtos e processos e cabe à vigilância sanitária monitorar este processo de transformação. A regulação não deve refrear o dinamismo, mas deve impor certa cautela, certa modéstia às novas tecnologias, tendo em vista os riscos que podem trazer. A tecnologia tem que perder a arrogância de que pode resolver todos os problemas. Aos olhos do público, a tecnologia tem um toque de mágica – hoje tudo parece mágica; não se sabe como as coisas funcionam; há imagens em tempo real do mundo todo! Como isso acontece? Vivemos o mundo da mágica no qual não há limites, nem necessidade de equilíbrio – tudo parece possível. Cria-se, com isso, uma cultura de aceitação do risco ou até a negação do risco. Isto é um problema para o regulador sanitário porque, dependendo da sua intervenção, esta regulação não será entendida.

Nos anos 50, achava-se que a Revolução Verde iria acabar com a fome, pois se conseguia produzir excedente de tal forma que todos teriam alimento para consumir, e isso gerou um momento de grande otimismo. No entanto, a fome no mundo não acabou – pelo contrário, a fome no mundo aumentou. Percebeu-se que este é um problema que não pode ser solucionado pela tecnologia apenas; a fome é um problema político de distribuição e de acesso aos alimentos. A Revolução Verde não só não acabou com a fome, mas, baseada que é no uso de substâncias químicas, como agrotóxicos e fertilizantes, além de instalações e maquinários, trouxe outros problemas, como a contaminação de mananciais de água, contaminação dos alimentos por agrotóxicos, contaminação daqueles que trabalham na agricultura, toxinas fúngicas e assim por diante.

Na década de 40, quando se criaram as armas nucleares, essas armas tinham um poder letal tão terrível que se imaginou que ninguém mais ousaria fazer guerra; também não se conseguiu este objetivo.

Quando se descobriu a insulina, em 1923, que foi uma coisa fantástica para milhões de pessoas que sofriam de diabetes, também houve essa euforia.



No entanto, logo se viu, também, que a insulina mal administrada – a concentração dela no sangue é crítica – trazia muitos problemas para os olhos, problemas renais, problemas no sistema nervoso.

A mesma coisa aconteceu com os antibióticos. Alguns professores da área de infectologia, tomados por uma animação invulgar com a descoberta dos antibióticos, com o sucesso estrondoso da penicilina e da estreptomicina, decretaram que as doenças transmissíveis estariam também com os dias contados. Hoje a gente sabe que as doenças transmissíveis não somente não acabaram, mas que os antibióticos nos trouxeram outros problemas, além de seus benefícios inegáveis.

Na história da vigilância, muitas dessas conquistas tecnológicas são vistas como mágica mesmo. No imaginário popular, elas existem e não contêm riscos, apenas benefícios. Porém, elas exigem sistemas complexos de controle, que serão administrados por um sistema, também complexo, que é o organismo, a biologia humana. Um pesquisador americano, L. J. Dumas, ao estudar os riscos da tecnologia nuclear, encontrou, em usinas nucleares, guardas noturnos que pela madrugada estavam dormindo; alguns alcoolizados; outros tinham feito uso de drogas; quer dizer, o humano é quase incompatível com um controle cem por cento, isso numa usina nuclear, que exige precisão e rigor absolutos.

Ao contrário do mundo mágico, então, o mundo real tem limites sim, tem necessidade de equilíbrio, tem necessidade de entendimento sobre os limites e a impossibilidade de atingir certas coisas.

E tem outro aspecto do imaginário popular – por volta de 1820, um médico americano começou a usar o estetoscópio e este passou a ser muito usado pelos médicos; e era preciso uma nova habilidade, porque ouvir aqueles sons e saber interpretá-los era difícil, não é uma coisa assim tão fácil. Mas aquilo se disseminou tão rapidamente, que depois a população desconfiava dos médicos que não usavam estetoscópio. Se o médico não usava estetoscópio, ele não era um bom médico. Então, essa incorporação das novas tecnologias que se incrustam no imaginário popular também traz problemas para o regulador e para os próprios profissionais.

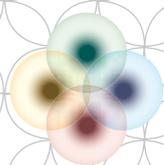
Recentemente, se descobriu e se criou a cirurgia laparoscópica, que significava que para extrair

uma vesícula biliar não era mais necessário abrir a barriga; que três pequenas incisões poderiam resolver aquele problema junto com instrumentos, câmeras e minicâmeras. Mas aquelas minicâmeras mostram imagens que também são difíceis de entender, não é qualquer cirurgião que as entende. Então essa tecnologia trouxe a necessidade de novas habilidades. É um cirurgião convencional certamente não conseguia fazer uma laparoscopia sem que a fizesse várias vezes sob supervisão. O estado de Nova York baixou um decreto que estabeleceu que nenhum médico poderia operar por esse método se não tivesse passado por 15 cirurgias supervisionadas, antes de operar sozinho. E vice-versa, um cirurgião treinado para fazer laparoscopia certamente vai ter dificuldade de fazer a cirurgia convencional.

Então, as tecnologias novas sempre trazem necessidade de novas habilidades. Em geral, as tecnologias são cada vez mais poderosas, cada vez mais potentes, exigindo muito mais habilidade daqueles que as manejam e também daqueles que as regulam. Para cada tecnologia, a vigilância sanitária, por exemplo, tem que dar um salto de qualidade; um salto de conhecimento científico; tem que dar um salto de entendimento de sua necessidade, da necessidade daquela tecnologia e a possibilidade do seu bom uso. Um exemplo dessas tecnologias muito potentes é a radioterapia, uma tecnologia que tem ajudado muito na sobrevivência em casos de câncer. E a radioterapia é uma conquista tecnológica: ela exige um aparelho muito calibrado, ela exige um foco preciso, ela exige um uso adequado, senão ela causa muito mais problemas do que aqueles que pode ajudar a resolver.

Que poderosa tecnologia é a terapia celular! Que poderosa tecnologia é a intervenção no código genético! Agora vejam o tamanho do risco que essas tecnologias implicam. Não só risco por imperícia ou por inabilidade, o risco por má-fé também. Antigamente, a Igreja não permitia a dissecação de cadáveres e não se conhecia nada do corpo humano; mas as pessoas faziam isso escondido. E vocês duvidam que alguém esteja fazendo testes de clonagem humana escondido em algum lugar deste mundo todo?

Hoje nós temos um arsenal imenso de produtos, de serviços e de processos que facilitam nossa vida, que estendem a sobrevivência. Mas grande parte deste arsenal é iatrogênico e exige uma racionalidade de



uso fantástica. As pessoas, porém, não são somente racionais. Nós não somos governados, em última instância, pela racionalidade. A vigilância sanitária propõe o uso racional de medicamentos e ela deve propor e deve perseguir isso. Mas as pessoas têm dor; não têm tempo; não têm dinheiro; não têm recursos; não têm acesso aos serviços; eu estou com dor e o meu amigo me disse que esse remédio é bom e me deu um pouco que sobrou de quando ele tomou. Não é a racionalidade que vai presidir esse comportamento ou é pouca racionalidade que estará presente nesta decisão.

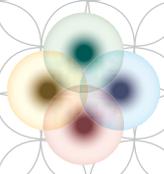
Então, o papel do agente regulador é muito importante. Nós estamos num momento no qual estão sendo questionados os velhos conceitos e princípios, até jurídicos, que fundamentam a elaboração de normas, de regulamentos. Os velhos instrumentos da vigilância sanitária – seriam eles agora suficientes para regulamentar as novas tecnologias? As instituições deste mundo chamado pós-moderno estão em xeque. A vigilância sanitária, no Brasil, apenas recentemente está sendo mais bem estruturada para a sua ação, e ela já se depara com este tipo de questionamento. Essa instituição que foi criada, na maioria dos países, no início do século XX, para tentar dar um freio na produção e no consumo de novas tecnologias de risco – tecnologias que mostraram que poderiam causar danos à população –, está em xeque também. Os juristas estão procurando os novos princípios jurídicos que permitam novas abordagens regulatórias. Acho que a Anvisa deve estar atenta a isso porque a regulação não é somente tecnológica. E aqui eu quero entrar em questões já levantadas pelo diretor Jaime no início deste seminário. Por que regular? Na vigilância sanitária isto tem que estar claro. Existe risco? Se existe, ele é passível de regulação sob o ponto de vista do custo-benefício?

Como regular? Esta já é uma questão mais difícil se o sujeito não dominar completamente a estrutura do objeto de regulação. E dominar completamente uma coisa que ainda é incipiente é ainda mais difícil. Então, não é possível regular? É possível, sim, com todas as inferências que se pode fazer, com todas as evidências disponíveis, com a ajuda daqueles que estão trabalhando, com a ajuda daqueles que estão realizando pesquisas, usando o conhecimento em experimentações, pode-se sim regular. E deve-se regular. E também há possibilidade de injustiças, presentes ou futuras. Está na missão da Anvisa, por exemplo, considerar a questão do acesso: as terapias

celulares estão tendo financiamento público; será que elas vão resultar realmente no acesso do público, do grande público, ou elas ficarão restritas àqueles que se apropriarem desta tecnologia e a transformarem em um produto ou serviço que será oferecido no mercado por um preço bastante alto, como acontece com medicamentos? Estas são questões críticas da saúde pública, são os desafios da regulação e do controle sanitário em todo o mundo, não só aqui no Brasil.

Em geral, o progresso tecnológico impõe uma vigilância cada vez maior, mais diversificada, mais qualificada, mais preparada – sistemas mais complexos e, portanto, sistemas com maior probabilidade de apresentar defeitos. Mas, apesar de todos esses perigos, ninguém quer abrir mão dos benefícios das tecnologias – das atuais e das que estão por vir. Por isto é necessário escolher bem a direção que essas pesquisas têm que tomar. E estar consciente de que as novas tecnologias enganam também. Quando surgiu o automóvel, nas décadas de 30 e 40, nos Estados Unidos, ele foi visto como uma tecnologia que iria resolver o problema da poluição urbana, que era constituída por estrumes de animais, porque as carruagens e os carros públicos eram conduzidos por cavalos e aquilo realmente era um problema de saúde pública nas cidades. Como o automóvel iria substituir os cavalos, achava-se que o problema da saúde pública seria resolvido com a limpeza das cidades. Mas o automóvel gerou outros problemas, talvez até mais poluentes do que aqueles.

Em paralelo ao desenvolvimento científico, segundo Hans Jonas, neste mundo pós-moderno, neste mundo planetário e tecnológico de alto risco, há a necessidade de se construir uma nova disciplina, uma nova ética que cuide da vida: uma bioética – que vocês vão debater em uma mesa específica. Por quê? Porque hoje a tecnologia tem poderes para mudar os fundamentos da vida, para mexer com o código genético, mexer com o meio ambiente, com poderes de criar, de destruir, de desequilibrar o meio ambiente. É por isso que o avanço científico, com todas as suas incertezas, deve ser acompanhado pelo avanço de uma nova ética: porque a ética convencional também está sendo questionada, pois ela não dá conta desse momento. E essa ética, essa bioética, é que vai nos dar elementos principiológicos para novas normatizações – permitir a pesquisa eticamente livre, mas também eticamente responsável, com respeito ao mundo



natural e com respeito à descendência, às novas gerações.

Hans Jonas também diz que se pode perceber o progresso moral de um povo em três fatores: nas leis que existem em um determinado país; nos valores que subjazem nessas leis; e no comportamento dos homens públicos. Isto quer dizer que a normatização e a intervenção expressam, também, o estágio do progresso ético. E nós já temos alguns fundamentos, já temos a Lei de Biossegurança, que estabeleceu um limite, estabeleceu um campo – permitiu a pesquisa dentro de certos critérios e não bloqueou essa possibilidade, como outros países o fizeram.

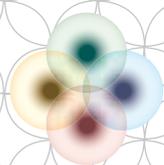
A vigilância sanitária, então, trata das ameaças à saúde resultantes desse mundo de rápido avanço tecnológico – o modo de vida contemporâneo, o uso e o consumo de novas tecnologias, novos materiais, novos produtos, novas necessidades, estilos de vida e formas sociais complexas, que trazem novos riscos que são objetos do regulador. E parabéns ao regulador que busca, ao organizar um seminário deste tipo, esclarecer esses riscos. Esse poder público de intervenção, no Estado democrático de direito, tem também que se limitar aos parâmetros desse Estado, é óbvio, e propiciar a participação social, na medida do possível, na medida em que um assunto científico pode ser entendido e sua linguagem deve ser decodificada para que a sociedade também participe. Porque, nesse mundo de tecnologias e de riscos, a sociedade deve saber escolher quais os riscos que ela vai correr e até que ponto.

A política regulatória, no meu entendimento, não é um fim em si mesmo; tem que se coadunar com uma política maior, setorial. Ela tem que responder a demandas e a necessidades do nosso sistema de saúde. A política regulatória tem que se ajustar à política setorial e não só a ela – idealmente; o poder regulatório também tem que contribuir para as estratégias de desenvolvimento do país. E quais são as prioridades das estratégias de desenvolvimento do país para essa área? Não pode uma política regulatória ir contra essas prioridades. E é uma tensão permanente, sim, como tensionáveis são muitas coisas, muitos aspectos da vida, da organização da sociedade e das instituições. Sempre haverá essa tensão – eu tenho que regular porque isso tem muito risco, mas se eu regulo demais, eu inibo o crescimento e tolho a possibilidade da sociedade

de ter determinada terapia. Então, sim, o poder regulatório tem que ser um poder que também se coadune com a identificação das estratégias de desenvolvimento que o país possui. Muitos países usaram o seu poder regulatório para alavancar seu desenvolvimento. Isso é um tema polêmico na vigilância sanitária; temos vigilantes puros que dizem: "Nós não temos nada a ver com isso, nós temos que saber onde tem risco, e onde tem risco nós regulamos e acabou". É uma polêmica.

A história nos mostra que esta vontade tecnocrática da vigilância é uma vontade derivada do iluminismo, do poder da racionalidade, do poder da técnica e da ciência, de todo aquele entusiasmo que aquela era trouxe. Na verdade, a vigilância sanitária é um pouco utópica, ela é iluminista mesmo, ela busca isso. Mas a história comprovou que um ato decisório, por mais fundamentado científica e tecnicamente que ele esteja, é um ato político; sempre será um ato político. Ele pode não estar de acordo com as evidências científicas e aí a gente reprova essa decisão, pois ela merece nosso questionamento. Mas é um ato político. Se existe conhecimento científico suficiente para ele ser completo, ótimo; e se o regulador toma a decisão conforme esse conhecimento, ótimo. Então, essa vontade tecnocrática da vigilância sanitária é um caminho, como é outro caminho o que utiliza o poder regulatório muito mais no sentido estratégico de conseguir determinados objetivos em cada setor, em cada pesquisa, em cada objeto que se normatiza.

A informação é um insumo básico para o regulador; então, a decisão de como regular as terapias celulares também tem que ser uma decisão que proporcione o acesso máximo possível à informação. Nós temos uma história de vigilância sanitária com bancos de dados insuficientes, precaríssimos. Outros sistemas têm bancos de dados, criaram subsistemas de informação – basta olhar para a nossa prima, a vigilância epidemiológica, que tem uns cinco ou seis sistemas de informação. Como é que se constroem dados sobre mortalidade no Brasil? É por meio do SIM, o Sistema de Informação sobre Mortalidade. Existe um instrumento de coleta dos dados, que é o atestado de óbito; ele é a fonte da informação. Quais são os instrumentos e as fontes de informação da vigilância sanitária e, especificamente, sobre terapias celulares? Quais as fontes? Quais informações a vigilância sanitária precisa para acompanhar e para eventualmente realizar uma regulamentação nessa



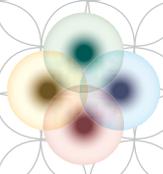
área? É aí que a vigilância sanitária tem que se debruçar. Esta normatização que está sendo pensada tem que permitir a construção de um sistema de registro das informações necessárias para controlar o risco, se ele existir. Não só da terapia em si, mas também a correção dos protocolos de pesquisa e todo o seu contexto de consequências. Então, a vigilância sanitária está desafiada duplamente, não só por uma tecnologia inovadora, mas também por romper um padrão de regulamentação que ela tem seguido nesses últimos anos e que em grande parte dos casos não permite alcançar o controle que ela busca.

Há alguns anos, eu acompanhei um debate sobre uma audiência pública que a Anvisa abriu a respeito de um dispositivo que proibia as farmácias de manipulação de manipularem medicamentos com apresentação disponível no mercado, produzidos pelas indústrias. No meu entendimento, uma proposição boa. A manipulação de medicamentos na farmácia tem riscos e os benefícios só superam esses riscos em casos específicos. Pensava eu: a Anvisa está exigindo curva de bioequivalência para os genéricos e todos os similares estão entrando também nesta exigência. E o medicamento manipulado, qual é sua curva de absorção? Alguém sabe? Pode ser uma curva que numa hora está lá em cima e depois de meia hora vai lá pra baixo e ninguém sabe o que acontece. Se eu preciso de um medicamento muito específico, bom, daí o meu benefício pode compensar essa incerteza da curva de absorção. No entanto, nessa audiência pública, estavam presentes os diretores da Anvisa, de uma diretoria anterior; e tinha um lobby muito grande e forte das farmácias de manipulação, que traziam uma argumentação política forte: ‘querem tirar a alternativa do paciente de ter remédio mais barato; estão a serviço das grandes multinacionais’. No debate sobre riscos à saúde, que era técnico, eu esperava uma argumentação científica dos representantes da Anvisa, que justificasse cientificamente o porquê daquela proposta de intervenção e explicasse qual o risco que a população estava correndo. Mas, os diretores disseram que eram muito democráticos, que queriam ouvir todo mundo; e, no final, as farmácias de manipulação convenceram todos os deputados presentes de que não cabia aquele item da consulta pública. E o lobby foi tão forte que a Anvisa declinou e desistiu dessa regulamentação. Então, achar que vamos regulamentar algo apenas porque detemos a verdade científica em nossa mão e que todos devem reconhecê-la assim como a

comunidade científica reconhece, é outro equívoco da vigilância sanitária. Se nós tivermos a informação científica – muitas vezes a gente não tem –, se nós tivermos o domínio técnico sobre o objeto que está sendo discutido, nós temos que ter também habilidade política para trabalharmos no sentido de fazer valer essa informação científica.

Bem, a gente não está em um momento da história muito tranquilo, com a humanidade cheia de progresso e de harmonia. Talvez nunca iremos estar. E haverá sempre tensões. Então, esse ambiente, que foi exacerbado também pela concorrência internacional dos países, essa globalização, esse aumento do comércio, o momento das grandes corporações virando megacorporações gigantescas a fim de engolir o concorrente, esse contexto também é um contexto de dificuldades para o regulador. O domínio de um processo, o domínio de uma terapia celular bem-sucedida vai ser uma disputa e será alvo, também, de denúncias por disputas econômicas e por vaidades e por disputas de outra magnitude, de outra qualidade.

Em um trabalho que fiz, estudei a grande diferença que existe entre as agências reguladoras de países mais desenvolvidos e as agências reguladoras dos países em desenvolvimento. Em geral, os países em desenvolvimento querem copiar e têm como referência uma agência reguladora de um país mais desenvolvido. Só que a realidade que precisa ser regulada é diferente, é outra. As necessidades que nós temos, por exemplo, são muito diferentes das necessidades que a FDA tem para regular. Jeffrey Sachs, um economista da Universidade de Harvard, dividiu o mundo em três grandes grupos: os produtores de inovação tecnológica, os absorvedores de tecnologia e os excluídos tecnologicamente. O Brasil se situa ali na zona intermediária, como absorvedor de tecnologia – porque já tem um grande mercado, já tem certa massa científica, ele pode se apropriar, via multinacionais ou via outros mecanismos, das tecnologias e pode, eventualmente, realizar alguma inovação; mas nós somos muito pobres em inovação. Então, a agência de um país que inova muito, naturalmente gasta sua energia buscando avaliar e controlar essa inovação, estudando e avaliando o seu risco. E uma agência de um país subdesenvolvido, de um país menos desenvolvido, gasta mais energia tentando gerenciar o risco, que mais ou menos já é conhecido, porque na hora da inovação você tem quem fazer essas análises também. Então, o tipo de trabalho do



agente regulador depende da inserção que o país tem na divisão internacional do trabalho, no mapa da tecnologia.

Bem, as novas pesquisas das terapias celulares prometem ensinar ao país dar um salto, porque podem ser realizadas com um grau mais simples de estruturação, com um grau menor de exigências do que muitas outras, como a pesquisa de um novo fármaco, por exemplo. Então, isso permite que o Brasil se aproxime de países inovadores; mas aí nós não temos essa cultura, não temos a experiência de fazer avaliação de risco de inovações tecnológicas. Precisamos aprender. E a Anvisa é o depositário, na sociedade, desse conhecimento. Não são os tribunais, não são os outros órgãos do Executivo que vão saber avaliar tecnologicamente o risco à saúde. É aqui. A esperança da sociedade e toda a expectativa se coloca aqui, na Anvisa.

Eu queria terminar tentando fazer um pequeno resumo. Primeiro, essa regulamentação precisa considerar ou identificar quais os riscos que estão envolvidos nessa atividade – nas pesquisas e na aplicação das terapias celulares –, e se esses riscos precisam ser regulamentados. E essa regulamentação precisa fazer também aquilo que está sendo feito agora: ouvir a sociedade, ser participativa. Segundo, a regulamentação tem que perseguir o acesso à informação; essa informação deve ser identificada – qual é a informação que o sistema precisa, que o regulador precisa, como coletar os dados. E devem ser montados sistemas, bases, aparatos atualizados de tecnologia da informação. Terceiro, essa regulação precisa atentar para questões que vão além da questão técnica; essa regulamentação tem que estar atenta também às questões sociais, à questão do acesso, à questão da disseminação. Quarto, essa regulamentação precisa se coadunar com os objetivos estratégicos de desenvolvimento do país nessa área de inovação tecnológica para a saúde.

É claro que, apesar de tudo isso, pode haver uma regulamentação insuficiente e não completa, e a gente pode vir a sofrer algum desastre dentro de um tempo de uso da nova tecnologia. Mas, com os desastres, a gente aprende também. A vigilância sanitária é fruto desse histórico de espasmos negativos que aconteceram na história da saúde pública. É assim, porém, que caminha a regulação sanitária. Obrigado.

Painel 1: Status científico das terapias celulares

Palestra 1: Financiamento público para o desenvolvimento de pesquisas com células-tronco humanas

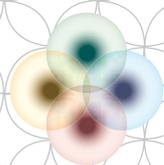
Palestrante: Greice Stefani Borguetti

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos do Ministério da Saúde – SCTIE/MS

Boa tarde. Gostaria de agradecer o convite da Anvisa. Eu trabalho há um ano e meio na Coordenação de Fomento à Pesquisa em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde. Desde então, eu venho acompanhando o desenvolvimento de pesquisas com células-tronco e hoje eu trago um pouco da nossa história. A pesquisa com células-tronco é muito recente em todo o mundo e o seu desenvolvimento passou a ser expressivo somente após a virada do milênio. Desde os anos 2000, os estudos com células-tronco vêm quebrando paradigmas, mostrando ser o futuro da medicina regenerativa e a esperança para o tratamento de patologias consideradas, até então, incuráveis. A partir de 2004, há um crescimento de publicações científicas no mundo sobre pesquisas com células-tronco, atingindo, aproximadamente, 190 mil publicações em revistas indexadas, em 2010. O Brasil, com 857 publicações, ocupa o 19º lugar em publicações no mundo, sendo que o ranking é liderado pelos Estados Unidos, seguidos da China, Japão, Alemanha e Grã-Bretanha. No Brasil, as publicações são lideradas pela cidade de São Paulo, seguida pelo Rio de Janeiro e por Ribeirão Preto. Algumas pesquisas no Brasil são feitas com a participação de colaboradores de outros países, sendo que a maior parte delas é realizada em colaboração com os Estados Unidos.

Segundo um estudo do INPI, publicado em 2010, haviam sido depositados 178 pedidos de patentes nesta área até junho de 2008, sendo que 49% desses pedidos são dos Estados Unidos, demonstrando o grande interesse de outros países pelo mercado brasileiro. Esse estudo, porém, não reflete a capacidade científica do país, tendo em vista que apenas 4% dos pedidos eram brasileiros.

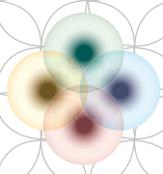


No Brasil, somente a partir de 2005 passamos a dispor de uma regulamentação que tratasse do uso de células-tronco embrionárias. Com a aprovação da Lei de Biossegurança, foi permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro*, desde que esses embriões sejam inviáveis ou congelados há pelo menos três anos. Outras diretrizes também bastante importantes foram publicadas recentemente, como a resolução da Anvisa que dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTCs), a resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que trata do armazenamento de material biológico humano, a resolução da Anvisa que dispõe sobre o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTGs), a portaria do Ministério da Saúde que dispõe sobre as diretrizes para biobancos e biorepositórios e, ainda, a resolução da Anvisa que dispõe sobre o processamento de células progenitoras hematopoéticas para a finalidade de transplante convencional.

Nos últimos seis anos, o governo federal, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), representando o Ministério da Ciência e Tecnologia, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) do Ministério da Educação e, ainda, do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), investiu cerca de R\$ 100 milhões em pesquisas científicas e tecnológicas em terapias celulares e na formação de recursos humanos altamente qualificados para a área, colocando o país em posição de destaque no cenário internacional. Dentre essas ações, estão um “Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias”, dois editais de pesquisa em terapia celular, uma chamada pública para a constituição de CTCs e um acordo realizado entre o Brasil e a Argentina. Nós também temos várias pesquisas na área de células-tronco que foram fomentadas por meio de outras chamadas públicas, destacando-se o Pós-Doç SUS e o Programa de Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (PPSUS), que é uma modalidade de fomento descentralizado, que conta também com recursos das fundações estaduais de amparo à pesquisa.

A primeira iniciativa de fomento à pesquisa com células-tronco do Decit se deu em 2005, com o lançamento de uma chamada pública em parceria com a Finep – que é o “Estudo Multicêntrico Randomizado de Terapia Celular em Cardiopatias”, o qual tem como objetivo testar a segurança e a eficácia do implante autólogo de células de medula óssea em cada uma das seguintes cardiopatias: infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica crônica do coração, cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia chagásica. Esse estudo conta com a participação de um centro coordenador sediado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), quatro centros-âncora e um grande número de centros colaboradores sediados em diversos pontos do país. Trata-se do maior estudo de terapia celular em cardiopatias financiado no mundo, contando com o aporte de mais de R\$ 13 milhões. A iniciativa ainda está em fase de execução, tendo sido finalizados apenas os braços de cardiomiopatia chagásica e dilatada, onde, infelizmente, o tratamento com células-tronco não demonstrou benefício clínico. Ainda em 2005, foi lançado um edital, em parceria com o CNPq, com o objetivo de apoiar a formação e o fortalecimento dos grupos de pesquisa de natureza básica, pré-clínica e clínica em terapia celular no país. Foram investidos mais de R\$ 10 milhões no desenvolvimento de 45 projetos de pesquisa. Esses projetos já foram finalizados, sendo que dois deles tiveram posição de destaque. Um deles é o desenvolvimento da primeira linhagem brasileira de células-tronco embrionárias, realizado pelo grupo da Dra. Lygia da Veiga Pereira (USP/SP), e ainda um estudo coordenado pelo Dr. Stevens Rehen (UFRJ) e pelo Dr. Martin Bonamino (Inca), responsável pela obtenção da primeira linhagem brasileira de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS, da sigla em inglês induced pluripotent stem cells).

Como os resultados foram bastante promissores e havia a expectativa de incorporação dos conhecimentos gerados e das tecnologias desenvolvidas pelo SUS, a médio e longo prazo, o Decit, em 2008, articulou uma ação de grande porte e de caráter estruturante com vistas à sustentação e ao fortalecimento do esforço nacional de pesquisa em terapia celular – a constituição da Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC). O trabalho em rede, de forma colaborativa, passou a agregar pesquisadores e instituições de todo o



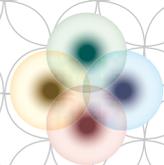
país em torno de um objetivo comum: desenvolver terapias seguras e eficientes com células-tronco que possam futuramente ser disponibilizadas para a assistência à saúde da população brasileira. A criação da RNTC se deu por dois mecanismos de fomento. O primeiro foi o lançamento de um edital para apoio a grupos de pesquisa de natureza básica, pré-clínica e clínica, e o segundo, uma chamada pública para a constituição dos CTCs. Atualmente, a RNTC é formada por oito CTCs e por 52 grupos de pesquisa; conta, ainda, com um CTC coordenador, sediado no Instituto Nacional de Cardiologia. No edital lançado em 2008, em parceria com o CNPq, houve um aporte de mais de R\$ 11 milhões para o financiamento de 52 projetos de pesquisa. A maioria desses projetos já foi finalizada. Alguns deles ainda se encontram em fase de execução, estando sua finalização prevista ainda para esse ano.

Esses grupos de pesquisa, membros da RNTC, abrangem todas as regiões do país, mas se concentram na região Sudeste, com destaque para os estados do Rio de Janeiro e São Paulo, e estão em instituições renomadas, que já apresentam grupos de pesquisa consolidados, como a UFRJ e a USP de São Paulo. A maior parte dessas pesquisas, que receberam aporte financeiro de até R\$ 200 mil, é de natureza pré-clínica, sendo que a maioria trabalhou com células-tronco adultas, em especial as humanas, merecendo destaque as mesenquimais. Esses projetos abordaram vários alvos terapêuticos. A maioria deles, entretanto, estudou o uso em potencial dessas células para o tratamento de doenças de elevada prevalência e que, portanto, representam graves problemas de saúde pública, a exemplo das doenças neurológicas e vasculares. Os alvos dos projetos de pesquisa clínica desse edital foram as doenças pulmonares, diabetes e doenças neurológicas. Grande parte dos resultados das pesquisas ainda é preliminar, mas esses resultados já se revelam altamente promissores em diversas áreas do conhecimento, com destaque para o estudo coordenado pelo Dr. Stevens Rehen, no qual, pela primeira vez, conseguiu-se modelar inteiramente uma doença em nível celular no Brasil; é, também, o primeiro estudo do mundo a reverter, em laboratório, as características bioquímicas da esquizofrenia. Em outro estudo, coordenado pelo Dr. Ricardo Ribeiro dos Santos, mostrou-se que

um paciente com lesão raquimedular voltou a movimentar as pernas após receber tratamento com células-tronco.

Em 2008, tivemos uma chamada pública em parceria com a Finep, mas que também contou com aporte de recursos do BNDES, que foi a chamada pública para a constituição dos oito Centros de Tecnologia Celular. Esses CTCs estão localizados em cinco estados brasileiros: um na Bahia, dois no Rio de Janeiro, três em São Paulo, um no Paraná e um no Rio Grande do Sul. Três CTCs já foram inaugurados e encontram-se em funcionamento. O governo federal aportou quase R\$ 41 milhões para a constituição desses oito centros, com o objetivo de garantir infraestrutura de ponta para tornar o país autônomo na produção de células-tronco. De que forma? Produzindo diferentes tipos de células-tronco humanas em condições GMP [do inglês Good Manufacturing Practice – Boas Práticas de Fabricação], células-tronco pluripotentes induzidas, embrionárias, mesenquimais, hematopoéticas e órgão-específicas e, ainda, disponibilizando essas células para a comunidade científica brasileira, principalmente para a realização de ensaios clínicos. Esses CTCs também têm a função de qualificar recursos humanos na área. Cabe destacar, como resultado, o desenvolvimento de uma nova formulação de meio de cultura para células-tronco embrionárias humanas e iPS pelo CTC da UFRJ, coordenado pelo Dr. Stevens Rehen. O insumo se encontra em processo de patenteamento pela UFRJ, em parceria com a Universidade da Califórnia, de San Diego (EUA). Esse meio de cultura já está sendo disponibilizado para vários membros da RNTC.

Por fim, a ação mais recente, que foi o acordo binacional de terapia celular Brasil-Argentina, se deu em 2010. Pelo lado brasileiro, houve a parceria da Capes, Decit/MS e CNPq, e pelo lado argentino, a participação do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação Produtiva. O objetivo desse programa é potencializar recursos (14,5 milhões de reais e 20 milhões de pesos argentinos) e expertises previamente acumuladas na área. A grande contribuição que a Argentina pode nos dar é sua extensa experiência de desenvolvimento na área da biotecnologia, fortemente articulada com a iniciativa privada. De que forma vamos alcançar esses objetivos? Apoiando o desenvolvimento de



projetos conjuntos de pesquisa científica, tecnológica e de inovação em saúde no campo de terapia celular e por meio da formação de pessoal altamente qualificado na área. Duas ações já foram realizadas, que foram dois cursos teórico-práticos, um no Brasil, em 2011, e outro este ano, em Buenos Aires. Entretanto, o marco da primeira ação de grande porte, no âmbito desse programa, foi o lançamento de um edital conjunto de pesquisa, em maio deste ano. O edital prevê o financiamento de pesquisas básicas, clínicas e translacionais. Atualmente, esses projetos encontram-se em fase de julgamento, com a divulgação dos resultados prevista para o mês de maio de 2013.

Cabe destacar alguns obstáculos que são comuns a vários grupos científicos brasileiros que trabalham com células-tronco. Um deles é a dificuldade de importação de material, devido aos entraves burocráticos que geralmente levam os pesquisadores a fazer pedidos de prorrogação do prazo de execução de seus projetos. Essa dificuldade de importação foi divulgada no periódico Nature, pelo Dr. Stevens Rehen. Outro obstáculo é a demora da aprovação dos projetos pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e que a gente espera que seja superado pelo lançamento da Plataforma Brasil. Há também a dificuldade de fixação de recursos humanos na área, apesar da oferta de bolsas. Então, observamos que existe uma carência de uma equipe estável nesses grupos, que possa acompanhar esses projetos a longo prazo.

Por fim, gostaria de aproveitar a oportunidade para reiterar que, apesar da mudança de governo, a atual gestão considera o fomento de pesquisas com células-tronco uma prioridade. O Ministério da Saúde entende a necessidade e a importância de um financiamento contínuo para o desenvolvimento das pesquisas que já estão sendo realizadas, de forma que nós temos a perspectiva de lançar, no ano que vem, um edital de pesquisa em Terapia Celular focando principalmente ensaios clínicos. Nós também estamos investigando a possibilidade de incorporar Cuba ao acordo com a Argentina, formando um acordo tripartite. Por meio dessas duas perspectivas, nós também poderemos incorporar novos membros à RNTC.

Obrigada.

Palestra 2: Cenário atual das terapias celulares

Palestrante: Radovan Borojevic

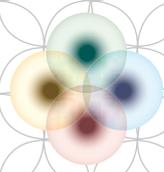
Professor da UFRJ e Diretor da Excellion

Serviços Biomédicos S.A.

A questão do cenário atual das terapias celulares é complexa, promissora, e sua discussão é necessária. Essa discussão é particularmente relevante na Anvisa, a instituição encarregada de fomentar as decisões nacionais, tanto de cunho político quanto administrativo, na área de saúde. Optei por discutir as questões de organização de trabalho e propor as decisões operacionais, ao invés de debater as questões científicas que normalmente discutimos nos ambientes mais acadêmicos.

A crise econômica que envolve atualmente países da Comunidade Europeia é, em grande parte, uma crise causada pelo custo social da proteção e atendimento à saúde de suas populações. Esse custo é crescente, em vista da modificação do perfil etário das populações do mundo desenvolvido, incluindo o Brasil, onde o atendimento da fração dos idosos deve ser sustentado pela produção global de bens da fração economicamente ativa da população. Devemos nos perguntar como diminuir o custo social e aumentar o bem-estar das populações, e a medicina regenerativa é uma das propostas. As terapias celulares são elementos fundamentais da medicina regenerativa. Elas devem ser oferecidas em escala ampla e ordenada, o que nos leva a propor como administrar essas terapias com todas as garantias para seus usuários, e quais são os caminhos mais eficientes para alcançar este objetivo.

A medicina regenerativa garante a qualidade de vida e a manutenção da atividade biológica ao longo dos anos. As terapias celulares são uma tentativa de reparo e regeneração da perda de atividade funcional de órgãos e tecidos. Essa perda de atividade funcional associa-se frequentemente com a senescência, e a degeneração tecidual associada à idade espera por todos nós. O aumento progressivo da idade média das populações humanas, e em particular das populações urbanas, gera a necessidade de garantir



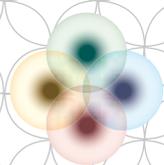
cada vez mais a qualidade de vida, compatível com um custo e uma carga social aceitáveis. Calcula-se que o número de habitantes de terceira idade (mais de 65 anos) triplicará nos próximos 50 anos, e o número de habitantes em senectude avançada (mais de 85 anos) será multiplicado por seis. O primeiro grupo gera um custo social quatro a seis vezes maior do que nas décadas antecedentes. O segundo desses dois grupos consome 20 vezes mais custos da assistência médica e duas vezes mais internação hospitalar do que o primeiro. As doenças degenerativas são a causa essencial e crescente dessa carga social, causando a deterioração da qualidade de vida e o aumento dos custos da assistência médica.

Por outro lado, a medicina regenerativa pode trazer avanços consideráveis no tratamento de traumas. Segundo dados oficiais, o trauma é outra causa relevante de despesas para o Ministério da Saúde. O trauma entre os jovens é a maior rubrica de despesa do Ministério e a maior rubrica de despesas com internação dos pacientes na faixa etária entre 10 e 30 anos. Ainda mais que, enquanto a degeneração afeta os pacientes idosos que frequentemente estão já na fase não produtiva da sua vida, o trauma de jovens afeta aqueles que deveriam trabalhar e conviver de maneira produtiva com a sociedade, durante muitas décadas. Quando o trauma acontece na juventude, o custo social global desse evento é extremamente alto. Portanto, dirigimo-nos a uma área que é socialmente importante, e entramos na discussão sobre as terapias celulares em dois contextos: o custo social da saúde e a qualidade de vida. As terapias celulares têm duas características: elas são frequentemente mais eficientes e custam menos do que as terapias tradicionais, e elas garantem uma melhora considerável da qualidade de vida dos pacientes. Felizmente, o paciente tem o mesmo interesse que o setor que paga as despesas da saúde. Se o paciente recebe uma terapia eficaz, ele será internado por menos tempo, e menos ele precisará voltar ao hospital.

A outra característica das terapias celulares é a sua complexidade. Enquanto a farmacologia e a engenharia biomédica podem propor soluções que são, em termos gerais, aplicáveis a uma faixa de pacientes que pode ser ampla, as terapias celulares

são essencialmente individuais. As manipulações hospitalares ou laboratoriais de células vivas, frequentemente as do próprio paciente, são complexas. Elas devem garantir a qualidade das células que poderão ter uma vida longa e uma replicação ampla no organismo receptor. Elas não devem adquirir crescimento descontrolado, nem gerar produtos impróprios ou em quantidades inadequadas. Nós precisamos dispor de estruturas hospitalares excelentes, ter acesso aos biomateriais adequados, que serão eventualmente associados com as células e uma engenharia tecidual e manipulação celular com a qualidade rigorosamente controlada. Isso interessa às autoridades públicas como o Ministério de Saúde e a Anvisa, assim como a todo o setor privado de atendimento à saúde.

Permito-me voltar a um ponto frequentemente esquecido no momento atual, quando assistimos ao surgimento de interesse amplo em terapias celulares. As bases de conhecimentos em terapia celular foram adquiridas com o transplante de medula óssea em doenças hematológicas. O que nós fazemos no transplante de medula óssea? Transplantamos no conteúdo da medula óssea as células-tronco, essencialmente as hematopoéticas, mas também as de outras linhagens, como os progenitores endoteliais e mesenquimais. O transplante pode ocorrer em contexto alogênico, de um doador para um receptor, ou em contexto autólogo, com um congelamento depois da coleta, seguido de preparo e infusão depois da quimioterapia intensiva e mieloablativa. Trata-se, portanto, tipicamente de uma terapia celular com transplante de células-tronco. Tudo que nós sabemos de prática de terapias celulares, hoje em dia, baseia-se essencialmente em transplante de células-tronco hematopoéticas. Os conhecimentos se originaram em estudos pré-clínicos em animais, na década de 50, que correspondem aos estudos feitos hoje em dia para outras terapias celulares. Na década de 60, surgiram os primeiros estudos de aplicações clínicas que se mostraram funcionais. Nas décadas seguintes, já foram implantados no Brasil centros de transplante de medula, em hospitais públicos e privados. Na década de 90, as terapias celulares passaram a receber a cobertura do SUS. Essa evolução pode servir como exemplo para outras terapias celulares. Bons exemplos são para serem seguidos e isso é



um bom exemplo. Atualmente, o transplante de células hematopoéticas pode ser disponível para qualquer paciente no Brasil, dentro de um contexto organizado e controlado em termos de qualidade de atendimento. Isso pode ser um exemplo a seguir.

Passo à descrição de outra área de atuação clínica que já usa as terapias celulares com sucesso clínico considerável, mas ainda sem uma regulamentação adequada. Na ortopedia, enxerto autólogo é praticado regularmente, com sucesso. Trata-se do uso de transplante de crista ilíaca para reparo de lesões ósseas complexas. Enxerto de crista contém matriz mineralizada com células da medula óssea, ricas em células-tronco mesenquimais. A purificação das células e a sua infusão direta no tecido a ser restaurado já é também praticada desde o início da década de 90 em terapias de necrose óssea avascular. A recente revisão do grupo do Dr. Philippe Hernigou, de Paris, e do Prof. Dr. Gildásio Daltro, da UFBA, de Salvador (Hernigou et al. *Op Orthopaed J*, 2008), relata resultados relevantes em pacientes portadores da doença falcêmica. A necrose de cabeça de fêmur leva-o para um colapso que requer o reparo com implante de prótese. Em pacientes jovens, como é frequentemente o caso dos falcêmicos, a intervenção é complexa, com custo alto, e, frequentemente, as complicações levam à necessidade de substituição da prótese, o que gera sofrimento adicional e perda definitiva da capacidade de vida produtiva. A Figura 1 mostra que a terapia celular pode reverter essa perspectiva para um longo prazo.

A terapia celular é realizada em uma intervenção de custo relativamente baixo, e devolve ao paciente a vida normal. Trata-se de uma diminuição enorme do custo social e um ganho relevante de qualidade de vida. O Ministério de Saúde já promove esse tipo de terapia em um programa especial via Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, ancorado na Universidade Federal da Bahia, com extensão para Minas Gerais e para o Rio de Janeiro, que já realizou mais de 100 tratamentos. Outras terapias semelhantes, cuja eficiência já foi confirmada, podem ser descritas. A introdução delas na prática clínica de medicina regenerativa é desejável e urgente.

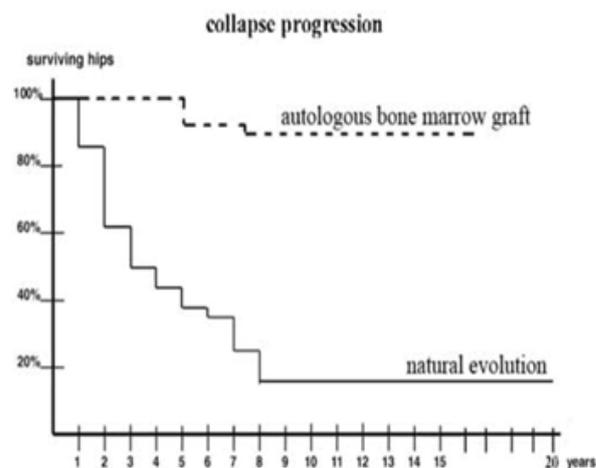
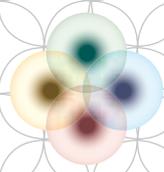


Figura 1. Acompanhamento de 189 casos de necrose da cabeça de fêmur por até 17 anos. A terapia celular mostra a proteção definitiva em 90% dos casos, enquanto a terapia tradicional resulta em perda da articulação em 50% de casos no terceiro ano e em 85% no oitavo (Hernigou et al.).

A regulação das terapias celulares deve contemplar o fato de que a medicina regenerativa se refere a três autoridades. O diagnóstico, a indicação da terapia, a sua execução e a avaliação clínica da evolução do paciente são “atos médicos”, dependentes da decisão dos especialistas e coordenados pelos conselhos de medicina e autoridades médicas. Por sua vez, a estrutura hospitalar onde a terapia é realizada deve ser adequada para aplicação das terapias complexas e para dar suporte à equipe médica e ao paciente. Finalmente, o laboratório de manipulação de células deve possuir a estrutura e a equipe adequadas para processamento de células a serem implantadas no organismo do paciente. Os três setores devem ser coordenados de maneira eficiente.

O exemplo da organização e administração dos transplantes de medula óssea está apresentado resumidamente em seguida. A Associação Médica Brasileira (AMB) credencia o médico, entre os especialistas em hematologia, que será licenciado para proceder ao transplante de medula óssea. Como



se trata de uma terapia complexa, em evolução contínua, a renovação regular do credenciamento conta com um acompanhamento da participação do médico em eventos de atualização e ampliação dos conhecimentos. Por sua vez, os hospitais credenciados para a realização dos transplantes passam pelo exame no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e da Anvisa, que verificam as condições físicas necessárias e a capacidade de equipes médicas e de equipes de suporte para realizar os transplantes. Um médico credenciado pode executar transplantes em vários hospitais credenciados, e um hospital credenciado pode receber várias equipes médicas, o que oferece uma elasticidade e eficiência à prestação de serviços. Os laboratórios encarregados de oferecer o suporte de manipulação de células para o transplantes são credenciados e acompanhados pela Anvisa, seguindo o procedimento já estabelecido na RDC nº 56/2010.

Transplante de células tronco hematopoiéticas da medula óssea

Médico:

A Associação Médica Brasileira credencia um Especialista em Hematologia para a “Área de atuação em Transplante de Medula”.

O credenciamento é renovado num sistema de avaliação de créditos que correspondem às atividades científicas e educacionais.

Hospital:

O SNT e a Anvisa credenciam um hospital para oferecer as terapias que envolvem o transplante de medula óssea.

Laboratório:

O laboratório que manipula as células é credenciado pela Anvisa seguindo os critérios já definidos na RDC nº 56/2010

Uma abordagem semelhante pode ser oferecida para a medicina regenerativa e as terapias celulares. O desejo é credenciar médicos, hospitais e laboratórios para a execução de terapias celulares, garantindo uma oferta ampla de possibilidades de atendimento dos pacientes com vários perfis e diversas patologias suscetíveis a serem beneficiadas pelas terapias celulares. O desejo também é garantir a qualidade e a segurança de atendimento aos pacientes que se submetem a uma terapia potencialmente eficiente, porém complexa.

O SNT pode manter, para o Ministério e para o SUS, uma lista de doenças que são suscetíveis de receber esse tipo de tratamento. Obviamente, essa lista de doenças deve ser atualizada continuamente, pois ela deve refletir os avanços da ciência na medicina regenerativa.

Finalmente, a medicina regenerativa pode, potencialmente, propor solução para os casos de doenças graves, para as quais ainda não há outras terapias eficientes. Enquanto estudos clínicos estão ainda em andamento, e uma confirmação definitiva dos limites da eficácia da terapia ainda está sendo elaborada, uma terapia compassional pode ser recomendada, respeitando-se os critérios de segurança necessários. A Anvisa já tem as recomendações para uso de terapia compassional na RDC nº 26/1999, dirigida essencialmente para uso dos fármacos que estão ainda em estudo, mas cuja eficiência pode trazer eventualmente alívio em caso de doenças graves que causam um sofrimento intenso ao paciente ou em doenças terminais. Uma recomendação semelhante poderá ser preparada e adaptada para as terapias celulares, pois um número considerável delas já foi proposto com resultados promissores, e elas podem ser indicadas em numerosas situações graves.

Transplante de células tronco e tecidos em medicina regenerativa e em terapias celulares

Médico:

A Associação Médica Brasileira credencia um Especialista em Hematologia, Ortopedia, Trauma, Neurologia, Cirurgia plástica, Medicina Cardiovascular... para a “Área de atuação em Terapias Celulares”.

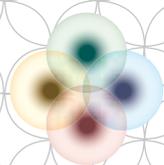
O credenciamento é renovado num sistema de avaliação de créditos que correspondem às atividades científicas e educacionais.

Hospital:

Sistema Nacional de Transplantes e a Anvisa credenciam um hospital para oferecer as terapias que envolvem o transplante de células ou tecidos em medicina regenerativa e terapias celulares.

Laboratório:

O laboratório que manipula as células é credenciado pela Anvisa como Centro de Tecnologia Celular I ou II, seguindo os critérios já definidos na RDC nº 09/2011.



Palestra 3: Perspectivas futuras das terapias celulares

Palestrante: Lygia da Veiga Pereira

Professora da USP e do Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias - LaNCE

Boa tarde a todos, obrigada à Anvisa pelo convite para participar. Eu fiquei um pouco em dúvida de como prever o futuro da terapia celular e eu vou falar para vocês qual é a minha visão de quais são os desafios que a gente tem para esse futuro da terapia celular, até porque, fora o transplante de medula óssea, fora a regeneração do sistema hematopoético, a maior parte da terapia celular, ou seja, o futuro, ainda está por vir. Temos um panorama de várias possibilidades, há muito tempo a gente faz transplante de células-tronco, como o professor Radovan falou – quando a gente faz transplante de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical –, e esse quadro de possibilidades vem se tornando cada vez mais amplo e mais complexo. E temos que tentar entender de onde vão sair as soluções e para quais doenças.

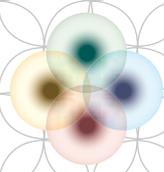
Eu estive no evento de Pasadena e coloquei na minha apresentação algumas das coisas que eu vi lá porque achei muito interessantes. Primeiro, a noção dos pilares da intervenção médica. O primeiro deles é o dos equipamentos, no qual se usa muito de física e de engenharia para a construção de equipamentos por uma indústria de equipamentos médicos. E esses equipamentos são utilizados para manutenção da nossa saúde. Num segundo momento surgem os fármacos e esses fármacos são pequenas moléculas com síntese química, que já são bem mais complexos que os equipamentos. Mas a gente já trabalha com eles há muito tempo, usamos até os genéricos deles porque eles têm um nível de complexidade que, por conta da síntese química, exige um grande controle sobre essa síntese. E é com isso que a indústria farmacêutica tradicional trabalha.

Depois disso, surgiram os medicamentos biológicos e eles têm um nível de complexidade muito maior. Agora se trata de macromoléculas de anticorpos, de proteínas recombinantes e a síntese não é mais química, a síntese é biológica. Para fazer uma proteína se expressar numa célula ou em outra, existem inúmeras possibilidades de modificações pós-transdacionais e a complexidade dessas

moléculas é muito maior do que a dos fármacos. E isso é conduzido pelas empresas de biotecnologia. Eu acho que com a terapia celular a gente coloca mais uma potência de complexidade no nosso material terapêutico, na nossa forma de intervenção terapêutica. Na terapia celular, os agentes terapêuticos serão células ou tecidos produzidos in vitro, que são, de novo, em ordem de magnitude, mais complexos do que essas macromoléculas. E teremos que desenvolver essa indústria de terapia celular. É aqui que nós temos que entender quais são as regulamentações que a gente tem que criar e prever para que protejamos a população sem impedir o desenvolvimento dessa área, pois essa é uma área em desenvolvimento. Eu não tenho tanta coragem, como o professor Radovan tem, de colocar verdades tão dogmáticas como “essa célula é impossível de fazer isso” ou “essa célula de fato forma isso ou aquilo”, pois isso é um trabalho em andamento, em desenvolvimento.

A terapia celular, além do transplante de célula-tronco hematopoética, já existe – essa é uma lista tirada de um artigo da Regenerative Medicine mostrando que a gente já tem vários produtos de terapia celular oferecidos por várias empresas. E a gente tem aqui mais de 300 mil pacientes já tratados, dentro de um período relativamente grande, de 1988 a 2010, com algum tipo dessas novas terapias celulares. E se olharmos do ponto de vista de negócio, temos a projeção do valor de mercado da terapia celular. Durante algum tempo, antes de 2009, tínhamos somente os bancos de sangue de cordão umbilical com algum valor de mercado e há uma previsão de que esse valor não aumente muito. Mas para as terapias celulares com outros tipos de células, existe a previsão de aumento e a previsão é de que em 2014 haja um valor de mercado de cinco bilhões de dólares. Logo, uma forma de a gente olhar para esse futuro é da maneira como certas pessoas o estão prevendo.

Então, agora, talvez a gente tenha que olhar para uma bola de cristal e se perguntar qual é o futuro, qual é a perspectiva que a gente tem, qual célula vai funcionar para qual doença. Eu acho que são essas algumas das principais perguntas que temos que tentar responder para o futuro da terapia celular. Qual será o modelo da terapia celular? Nós teremos transplante autólogo ou alogênico? Para o transplante autólogo, temos um modelo de funcionamento que passa a ser quase um procedimento médico. Enquanto que, se a gente conseguir fazer esse modelo alogênico, a gente tem



a célula como um fármaco. A indústria trabalha com a possibilidade desse modelo. Outra coisa é a expectativa das pessoas. A gente quer uma cura ou uma melhora já é suficiente para uma terapia ser aprovada? O quanto de melhora é suficiente? E é sobre algumas dessas questões que falarei aqui para vocês.

Então, eu acho que depois do transplante de célula-tronco hematopoética, baseada nesse modelo de que talvez na medula óssea tivéssemos células capazes de transdiferenciação, células com uma maior plasticidade dos que as do sistema hematopoético, iniciou-se a primeira onda de tentativas de terapia celular. Portanto, as células mesenquimais da medula óssea, em uma primeira leva, só aquelas purificadas diretamente, minimamente manipuladas, eram injetadas em pacientes com vários tipos de doenças; atualmente, já temos ensaios clínicos com células derivadas não só da medula óssea, mas também de gordura, de placenta, de cordão umbilical. A gente tem uma série de ensaios clínicos em andamento para várias doenças, tais como diabetes, doenças cardíacas, câncer, utilizando células-tronco mesenquimais. E um desses estudos já usa células mesenquimais cultivadas. Células mesenquimais que, do ponto de vista da regulação do médico e do hospital onde esse material será colocado no paciente, podem demonstrar semelhanças com o sistema de transplante de medula óssea, mas, do ponto de vista de produção dessas células, há muita diferença entre esses dois “sistemas”, pois essas células têm que ser extensamente manipuladas. E para vocês terem uma ideia do andamento desses ensaios clínicos, há cinco deles já em Fase III, mas a maioria ainda está em Fase I ou Fase II.

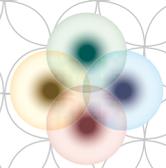
Como exemplo de um desses produtos, existe o Prochymal Cardiac, da Osiris, que é uma preparação de células mesenquimais derivadas da medula óssea. No modelo alogênico, você tem um produto celular que será tratado como uma droga e que será usado para qualquer paciente – dentro de uma lógica da célula ser um novo tipo de fármaco. Quem acompanha as histórias desse produto sabe que, apesar de alguns ensaios clínicos terem chegado na Fase III, muitos deles falharam. Então, esse é um exemplo daquela leva de células mesenquimais, mas que já mostra empresas baseadas nesse modelo da célula como novo fármaco. E muitos desses ensaios clínicos, até o de mesenquimal em cardiopatias, vêm mostrando resultados menos entusiasmantes do que a gente esperava, e agora acho que ninguém

mais acredita nesse modelo de trabalho das células mesenquimais das células da medula óssea.

Sabemos que na medula óssea há uma população heterogênea de células e quando fazemos esses transplantes de frações mononucleares de medula óssea, na verdade estamos transplantando vários tipos de células diferentes e precisamos entender quais mecanismos e quais células estão exercendo algum efeito terapêutico. Este ano, foi publicado um artigo na Cell Stem Cell que eu achei importante porque ele aponta muito para esse futuro. Nesse trabalho, o grupo identificou uma subpopulação de células da medula óssea, as células c-Kit positivas, e demonstrou que, quando essa população purificada da fração mononuclear da medula óssea era injetada no coração, no músculo infartado dos modelos animais, essas células levavam a uma regeneração daquele músculo cardíaco. Então, eles identificaram qual é a célula responsável pelo efeito terapêutico no meio daquela população heterogênea. E eles também demonstraram, de uma forma muito elegante, usando animais geneticamente modificados, o modo de ação dessas células. Na verdade, aquela regeneração é uma regeneração autóloga. Não são as células injetadas que estão regenerando aquele músculo diretamente, participando da estrutura daquele músculo, mas elas estão de alguma forma induzindo uma autorregeneração.

Então, esse estudo é um marco nessa nova onda que teremos com essas células-tronco adultas, especificamente as mesenquimais, na qual agora a gente vai entender o mecanismo e a célula terapêutica. Será que os resultados dos ensaios clínicos com as células de medula óssea foram mais tímidos porque diferentes pacientes têm diferentes quantidades, por exemplo, diferentes proporções dessas células c-kit positivas? Nesse caso, já estou extrapolando os resultados com animais para o ser humano, só para mostrar o tipo de perspectiva que surge quando a gente consegue identificar, dentre as células, quem faz o efeito terapêutico. Talvez agora possamos nos voltar para os resultados dos ensaios clínicos e tentar entender por que alguns pacientes têm uma melhora um pouco maior ou menor e ver se tem alguma associação com o que foi visto no modelo animal. Então, esse tipo de estudo é que vejo como futuro para as terapias celulares.

Existe outro tipo de célula, do qual eu acabo não falando muito, que são as células-tronco tecido-específicas. Já há alguns casos de relativo sucesso



com células-tronco neurais, aquelas que dão origem a todas as células do sistema nervoso. Há empresas que já começaram ensaios clínicos com células-tronco neurais derivadas de fetos abortados. Como exemplo, há uma lista de ensaios clínicos em andamento com esse tipo de células-tronco – alguns nos Estados Unidos, Suíça e Reino Unido e, de uma forma geral, todos estão trabalhando com linhagens estabelecidas dessas células que são expandidas e utilizadas nos pacientes como fármacos. Tem uma empresa, a NeuroGeneration, que usa o modelo autólogo de célula-tronco neural – é uma coisa mais de procedimento médico do que o modelo de um fármaco.

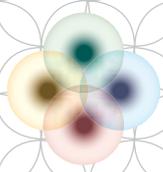
Bem, e aí chegamos às células-tronco embrionárias. E aí, de fato, professor Radovan, fico muito feliz de o senhor não estar no board do FDA. As terapias com células-tronco embrionárias, eu admito, elas não são nada simples, elas são extremamente complexas. E eu vou falar em pluripotentes, pois hoje temos outra fonte dessas células que são as células pluripotentes induzidas – iPSCs. Primeiro, a gente quer que essas células tenham esse tipo de resultados – essas células têm que exercer a função fisiológica, elas têm que sobreviver no organismo onde elas foram transplantadas e elas têm que ser seguras. Logo, quais são os problemas que a gente tem? Como dirigir a diferenciação dessas células? Se elas são pluripotentes, antes de transplantá-las temos que domá-las, induzir a sua diferenciação para o tipo celular desejado, de acordo com a doença. Em relação à sobrevivência, essas células são heterólogas, elas sofrerão uma rejeição imunológica? Nós não sabemos, é possível que sim.

E tem também a questão da segurança. Essas células, de fato, têm uma possibilidade de formar tumores quando elas, antes de serem transplantadas, não determinaram sua identidade celular. Então, in vivo, elas podem dar origem a outros tipos de células e formar tumores. E quais são as soluções que temos para esses problemas? Sobre a diferenciação, na literatura nós temos inúmeros protocolos de diferenciação celular, formas de dirigir o destino dessas células, selecionar células diferenciadas, purificar as células não diferenciadas daquela população de células diferenciadas. Sobre a rejeição imunológica, temos que, se isto for de fato uma questão importante da terapia celular com células-tronco pluripotentes, as iPCs podem ser uma forma de solução ou quem sabe até a criação de células universais que possam ser imunocompatíveis com

qualquer indivíduo. E a questão dos tumores vai estar muito associada com essa questão da diferenciação e da purificação de uma população que não tenha células produtoras de tumor.

Durante muito tempo, eu passava esse slide, do www.clinicaltrials.gov, pois quando colocávamos “células-tronco embrionárias” como palavra-chave não aparecia nenhum estudo em andamento. Mas no ano passado, finalmente, a Geron recebeu aprovação do FDA para o uso de oligodendrócitos derivados de células-tronco embrionárias para o tratamento de lesão de medula espinhal. Eles testaram mais de 2.000 camundongos e ratos para se assegurar que, pelo menos nesses modelos animais, o produto celular não formava teratomas. Isso significa que com certeza ele não formará teratomas nos seres humanos? Não, mas era o melhor que eles podiam fazer no modelo animal. Por isso temos estudos de Fase I para testar a segurança do produto. E agora, o maior ponto final deste estudo é a segurança, e saberemos se não formar tumor em camundongo significa não formar tumor em humanos, e estudaremos também o quão imunogênicos são os tecidos derivados de células-tronco embrionárias. Então, nós temos mais a aprender com essas células do que os pacientes, que estão participando desse estudo, têm a ganhar do ponto de vista de benefícios clínicos. No site do Clinical Trials, a gente encontra mais dois testes usando células-tronco embrionárias ou células derivadas de células-tronco embrionárias, conduzidos pela Advanced Cell Technology. Eles conseguem produzir células da retina a partir das células embrionárias e vão regenerar esse tecido em modelos animais. Eles utilizaram, então, como modelo em humanos, pacientes com uma forma bem grave de distrofia macular e degeneração da mácula relacionada à idade.

Existe outra empresa, a Novo Cell, que também está trabalhando com células embrionárias, mas cuja Fase I está on hold (em suspensão). Mas acho que, neste último ano, vivemos esse momento histórico no qual, pela primeira vez, desde 1998, quando foi publicado o primeiro estudo com células-tronco embrionárias, essas células ou células derivadas dessas células foram introduzidas em seres humanos. Então, poderemos aprender muito sobre uma série de questões que ainda estavam nebulosas e ter também uma melhor noção do tamanho do desafio que é a terapia celular com as células pluripotentes.



Voltando às iPSCs, sobre rejeição imunológica, a ideia é de que façamos células pluripotentes geneticamente idênticas às do paciente, de forma que o tecido derivado não seria rejeitado. Do ponto de vista teórico, eu acho isso muito bacana. Do ponto de vista prático, e voltando ao ponto que o professor Radovan abordou sobre o custo dessas terapias, eu não acredito muito nessa terapia celular personalizada, e aí é a minha opinião, do ponto de vista prático. Você desenvolver um protocolo de diferenciação para uma linhagem celular não assegura que outra linhagem submetida ao mesmo protocolo irá se comportar da mesma forma. Então, para cada paciente você teria que fazer uma série de testes, primeiro de segurança, para poder fazer essa terapia personalizada. Então eu vejo essas células muito mais como células úteis para pesquisa, para a gente entender mecanismos de doenças e para gente fazer triagem de novas drogas.

Por fim, essa semana saiu na Nature Biotechnology uma notícia sobre a aprovação, na Coréia do Sul, de um tratamento com célula mesenquimal da medula óssea cultivada para doença cardíaca. Isso foi aprovado como um procedimento médico neste país, apesar de a melhora ter sido de 6%. Então, eu queria chamar atenção para aquela questão da melhora versus a cura e versus a urgência dos pacientes. Isso é uma equação muito complexa e teremos que achar um jeito de resolver. E para vocês terem uma ideia de quão complexo isso é, um dos fundadores da Intel escreveu um editorial na Science propondo uma reflexão sobre os ensaios clínicos. Ele se baseia no fato de que os ensaios clínicos são um enorme gargalo e o recrutamento de pacientes é um fator limitante, e então ele propõe um novo sistema de ensaios clínicos em que basicamente você teria dois caminhos para seguir: dos estudos pré-clínicos que são feitos nas universidades você passaria para um estudo de Fase I em que a segurança seria o suficiente para a célula/novo procedimento chegar ao paciente, ou seja, da segurança não se abriria mão. Mas, uma vez mostrado que é seguro, inicia-se uma Fase II que estaria pulverizada por médicos cadastrados, em que o paciente teria liberdade de escolher se quer participar, se quer ser submetido a esse tratamento que é seguro, mas que não sabemos se faz bem ou não, e aí ele argumenta que com a capacidade computacional que a gente tem hoje seria possível agregar esses dados. Eu achei muito interessante isso ter sido um editorial da Science, então quem sabe teremos que pensar, eventualmente, em como fazer esses ensaios clínicos do século XXI.

Portanto, o futuro que eu vejo é este: nós ainda não sabemos qual é a célula, não concordo com essa conclusão dogmática que as iPSCs causam tumor – sim, elas têm uma série de problemas, de mutações, mas o que isso significa do ponto de vista do uso clínico nós ainda não sabemos, por isso acho que não é hora de engavetar nenhuma célula, muito menos as mesenquimais. E qual será o modelo que vai funcionar - isso ainda está sendo testado e termos que pensar nesse ensaio clínico do século XXI.

Obrigada.

Palestra 4: Inserção de novas tecnologias no SUS

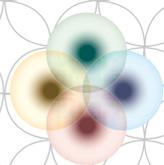
Palestrante: Vânia Cristina Canuto dos Santos

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – SCTIE/MS

Gostaria de agradecer o convite da Anvisa, é uma honra estar aqui, pois trabalhei aqui sete anos, de 2002 até meados de 2009, e agora estou no Ministério da Saúde. Fiquei dois anos no Decit [Departamento de Ciência e Tecnologia], na avaliação de tecnologias em saúde, e agora estou na Citec [Comissão de Incorporação de Novas Tecnologias] do Ministério da Saúde, ajudando na estruturação dessa nova comissão.

Bem, eu trouxe uma definição que é antiga, de 1978, conhecida de todo mundo, da Agência Americana de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que foi pioneira na utilização da avaliação de tecnologias em saúde, da medicina baseada em evidências para o uso dessas tecnologias nos EUA. Então, essa definição de Tecnologia em Saúde, apesar de antiga, continua atual: medicamentos, equipamentos, dispositivos e procedimentos médico-cirúrgicos usados no cuidado médico, bem como os sistemas organizacionais e de apoio mediante os quais este cuidado é dispensado.

Existem estudos que dizem que as novas tecnologias em saúde são cada vez mais caras. Os gastos em saúde têm um peso maior nos gastos sociais devido aos preços das novas tecnologias e não a um aumento de preço das tecnologias existentes. Cada vez mais há uma rápida difusão das novas tecnologias nos sistemas de saúde – existem estudos que comprovam que, em um ano, o novo medicamento



que entra no sistema de saúde já tem cerca de 10% do mercado. Isso aconteceu no Brasil, por exemplo, com a rovastatina, que é uma estatina nova, que tem patente, que é uma nova tecnologia apesar de ser uma estatina como todas as outras: em um ano ela já tinha 10% do mercado. Então, existe uma rápida difusão no sistema de saúde, especialmente no caso de medicamentos, seguidos por produtos para a saúde e equipamentos. É ciência, pesquisa e desenvolvimento, mas também existem estudos que provam que há muito custo de marketing – do preço de um medicamento, cerca de 30% é marketing, apenas 3% é pesquisa e desenvolvimento, como vários estudos demonstram. A tecnologia é engenhosa, mas funciona, é segura – este é o papel da Anvisa: regular, verificar a eficácia, a segurança e a qualidade (as três barreiras de entrada de uma tecnologia). E ela tem que ser custo-efetiva, e é isso que eu vou explicar depois, que será papel da nova Citec avaliar.

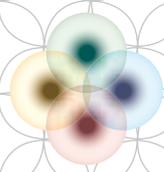
Temos que ser cautelosos e verificar se a nova tecnologia está substituindo o cuidado. O Ministério da Saúde, desde a criação da Citec, que foi no final de 2006, tem trabalhado na incorporação de novas tecnologias, uma demanda que em 95% dos casos é feita pela indústria. No contexto da nova comissão, nós temos nos preocupado em pensar no cuidado e não só na tecnologia específica, mas no cuidado como um todo. Nós temos um caso recente, da Alteplase, usada para acidente vascular isquêmico cerebral. É uma tecnologia caríssima, que se não tiver todo o sistema de saúde integrado, o Samu integrado, apresenta mais risco do que benefício. Então é muito importante pensar no cuidado, não só na tecnologia, pensar em como ela será utilizada para que tenha mais benefícios do que riscos. A incorporação da Alteplase foi intensamente discutida dentro da Citec. Para que a Alteplase tenha mais benefícios do que riscos, ela tem que ser utilizada de três a quatro horas e meia após o AVC – depois desse período ela gera mais riscos para os pacientes, mais chances de morte, porque ela pode gerar mais hemorragia. Foi uma discussão intensa de como organizar o sistema no cuidado ao paciente, e não pensar só na tecnologia. Lembrar que deve haver o uso racional, que há efeitos adversos. Pensar que tem uma curva de aprendizagem: é mais fácil a utilização de um medicamento do que equipamentos e testes de diagnósticos, que são tecnologias que alteram a cultura da organização. Então, é importante pensar nessa curva de aprendizagem, na reorganização do sistema para se adequar à inovação. E pensar que não podemos ficar dependentes dessas novas

tecnologias – temos que pensar na sustentabilidade do sistema de saúde.

Eu trouxe umas tendências em inovação em saúde, que são: medicamentos biológicos para doenças crônicas – o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde estaduais e municipais têm recebido uma enxurrada de demandas de medicamentos biológicos, principalmente nas áreas de câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças reumatológicas (nos últimos cinco anos surgiram seis medicamentos biológicos para artrite reumatoide, no SUS temos três, dois estão em fase de registro e já tem mais um por vir) e doenças neurológicas e psiquiátricas; stents e próteses ortopédicas; novos imunossuppressores para transplantes; novos medicamentos para Aids e Hepatite C e novas vacinas, como a vacina do HPV.

Também temos passado por uma inovação tecnológica que a indústria chama de medicina personalizada. São os medicamentos biológicos dirigidos a alvos celulares, quer dizer, medicamentos que funcionam na célula X, no paciente Y, com determinado teste diagnóstico e que são fornecidos somente pela empresa Z. Então é um dilema no SUS, pois isto altera a cultura, cria uma dependência pelas tecnologias associadas, existe uma certa venda casada e também há a geração de novos eventos adversos. Muitos medicamentos biológicos causam imunossupressão. No caso da artrite reumatoide, há uma perda de eficácia – os pacientes passam pelo primeiro biológico, segundo biológico, terceiro biológico, quarto biológico e começam a não ter eficácia no tratamento.

Como sou economista, eu quis trazer umas características do setor saúde. Além da enxurrada de novas tecnologias, esse setor é um campo da economia com muitas falhas de mercado, o que quer dizer que o mercado sozinho não se comporta bem. Primeiro, porque a saúde é um bem meritório, é um bem socialmente desejável e todas as pessoas esperam ter esse bem. Segundo, porque é essencial. Ninguém escolhe utilizar uma tecnologia porque quer e sim porque está doente e precisa de uma tecnologia. Terceiro, em geral, há a formação de monopólios ou oligopólios, isto é, em geral, por classe terapêutica, existem poucas empresas que produzem determinado medicamento. Quarto, a oferta impulsiona a demanda – a oferta de uma nova tecnologia impulsiona a demanda de uma doença que você nem sabia que existia. Quinto, há a presença do consumidor substituto – ao contrário



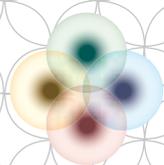
das outras áreas, não é o consumidor que escolhe o que vai utilizar, é o médico que escolhe. Sexto, apresenta um terceiro pagador, ou seja, não é o cidadão que paga pela tecnologia, é o SUS ou o plano de saúde, o que pode gerar um sobreconsumo e um risco moral. Sétimo, existe assimetria de informação porque nem o médico tem todas as informações, nem o paciente, o que gera uma incerteza nesse mercado. Oitavo, a diferenciação do produto – muitas vezes os produtos são iguais e o mercado induz a compra de somente uma marca, induz a lealdade a uma marca e o paciente não tem informação de que o produto daquela marca é igual a outro produto; essa indução da diferenciação do produto pode ocorrer inclusive para medicamentos genéricos – genéricos da marca X. Nono, o grau de substituição praticamente inexistente, o consumidor não é soberano, ele não tem como se defender disso. Por fim, há uma imposição e discriminação de preço, quer dizer, há uma imposição de preço por parte do demandante, uma discriminação de preço que você pode discriminar por paciente, por setores. E possui diversas externalidades como, por exemplo, a vacinação. Se as vacinas não fossem dadas pelo governo, provavelmente o resultado que o governo teria da vacinação seria muito menor do que o desejado. A vacinação gera uma externalidade positiva para a sociedade como um todo, então o Estado tem que intervir. Portanto, o setor saúde tem muitas falhas de mercado, muitas características que impedem a livre concorrência e que motivam o Estado a atuar, intervindo e regulando.

Bom, irei falar da Conitec. Eu trabalho na Citec, que é a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde. A partir do dia 26 de outubro, ela passará a se chamar Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, ou seja, ela deixa de ser do Ministério da Saúde e passa a ser do SUS. Isso ocorrerá por causa da Lei 12.401/2011, que foi publicada em abril, de iniciativa do Legislativo e sancionada pela presidenta, que altera a Lei 8.080 do SUS e determina a forma como a incorporação tecnológica vai se dar no SUS. Antes de 2006, como era avaliada a incorporação de tecnologias pelo Ministério da Saúde? Cada área incorporava o que queria, da maneira que queria, muitas vezes por pressão. A partir de 2006, com a criação da Citec por portaria ministerial, essa situação é resolvida internamente no Ministério da Saúde – há um locus de incorporação de novas tecnologias, deixa de ser uma incorporação desordenada, passando a ser uma incorporação baseada em evidências, e a

lei reforça este trabalho porque a comissão passa a ser não somente do Ministério da Saúde, passa a ser uma comissão do SUS.

A Citec é composta pelas secretarias do Ministério da Saúde – SCTIE, SAS e SVS –, pela Anvisa e pela ANS. A nova lei determina que deve haver a participação do Conselho Nacional de Saúde e do Conselho Federal de Medicina. Além disso, foram incluídas as outras secretarias do Ministério da Saúde que não participavam e também o Conass [Conselho Nacional de Secretários de Saúde] e o Conasems [Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde]. Essa lei determina, também, que devem ser feitas consultas e audiências públicas quando se julgar necessário e traz um grande desafio, que é o tempo de 180 dias para decisão pela incorporação ou não da nova tecnologia, prorrogável por mais 90 dias. Bem, nenhum país do mundo tem estabelecido esse tempo para incorporar uma tecnologia. Nem o NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence], do Reino Unido, que é a maior agência de incorporação de novas tecnologias em saúde no mundo, tem esse prazo de 180 dias para analisar – eles levam, em média, dois anos para fazer isso. O legislador, porém, decidiu dessa forma, então nós vamos cumprir. Uma evolução que a lei trouxe, que é muito importante, é a determinação de que a nova tecnologia, para ser avaliada pela Conitec, deva ter registro na Anvisa. Hoje nós temos muitas ações judiciais e muitos pedidos de medicamentos e outras tecnologias que não têm sequer registro na Anvisa. Então, a partir de 26 de outubro, para entrar no SUS tem que ter registro na Anvisa. E a decisão vai ser baseada na comprovação de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade.

A Conitec será coordenada pela SCTIE, sendo composta por uma secretaria executiva e pelo plenário, que são os votantes (as Secretarias do MS, Anvisa, ANS, CNS, CFM, Conass e Conasems). Portanto, o plenário vai recomendar a incorporação ou não de novas tecnologias no SUS e também terá a atribuição de recomendar a constituição ou alteração de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas. Não vai deixar de tratar da incorporação tecnológica, mas vai tentar partir para uma incorporação vinculada a um protocolo clínico ou uma diretriz terapêutica. E, após a decisão, a tecnologia deverá estar disponível no SUS em até 180 dias – esse item não está na lei, está no decreto que está na Casa Civil e que ainda



não foi votado pelo Congresso –, mas chegou-se à conclusão de que é um tempo razoável para a disponibilização da tecnologia pelo SUS. Quem toma a decisão final sobre a incorporação da nova tecnologia é o secretário da SCTIE/MS. A Conitec assessora o secretário e ele toma a decisão. Caso o processo seja indeferido, o solicitante pode entrar com um recurso ao ministro e ele pode reapresentar o processo para análise, desde que haja fato novo. Isso não significa que um produto avaliado negativamente pela comissão não pode ser comercializado, já que os requisitos de eficácia e segurança que a Anvisa já estabeleceu permitem a comercialização do produto. Todo cidadão pode submeter um pedido de incorporação ou retirada de tecnologia, desde que se cumpram os requisitos exigidos pela legislação.

Como será feita a avaliação? Será uma avaliação científica das opções terapêuticas disponíveis visando a melhor escolha – há muitos medicamentos registrados na Anvisa com base em estudos contra placebos e a gente quer estudo comparado com tecnologia existente ou com tecnologia disponível no SUS. Se a nova tecnologia quer provar que ela é melhor que a que já existe, ela tem que fazer um estudo comparativo. Caso ela não tenha um estudo comparativo, eu só posso dizer que ela é igual ou pior, não tem como comprovar que ela é melhor, então não há possibilidade de ela ter um preço diferenciado. A tecnologia deve apresentar evidências robustas de eficácia e segurança. Os principais aspectos de avaliação são: evidências de eficácia e segurança comparadas, relação de custo-efetividade favorável (tem que provar que o benefício compensa o custo), necessidades do sistema de saúde e prioridades do SUS, impacto no sistema e logística de implantação, impacto orçamentário e programação orçamentária, indicações precisas e protocolos para uso seguro e racional e indicadores de monitoramento de resultados e estudos de efetividade (para avaliar até a exclusão de algumas tecnologias do SUS).

Como será o processo de incorporação? A tecnologia tem que ter registro na Anvisa e se for medicamento tem que ter o preço aprovado pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (Cmed). Depois o solicitante faz o pedido para a Conitec, que analisará os estudos. Após essa análise, a comissão se reunirá com as áreas técnicas do Ministério da Saúde e verificará as prioridades do SUS. Se a avaliação for positiva, a gente contrata

instituições de ensino, pesquisa e assistência para realizar estudos sobre aquela tecnologia e coloca em consulta pública, quando for o caso. Este relatório da Conitec vai, então, para o plenário, sendo que a votação é por maioria simples. Após a votação, a recomendação da comissão vai para o secretário da SCTIE/MS, que toma a decisão final.

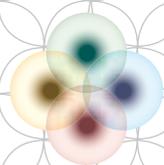
Bem, terapia celular. Precisa haver uma definição do marco regulatório, que é esse trabalho que a Anvisa está fazendo. Se for uma tecnologia, um medicamento, um procedimento ou um produto para a saúde, para ser financiado no SUS ou ter ressarcimento do SUS, são necessárias a avaliação e a recomendação pela Conitec e tem que ter garantia de eficácia, segurança, qualidade e custo-efetividade.

Portanto, esse trabalho da Conitec é um desafio para a equipe da comissão. Há seis meses, nós éramos cinco servidores, hoje já estamos com 15 pessoas e nossa meta é chegar a 30 no começo de 2012, e nós vamos trabalhar com os nossos parceiros. Nós conseguimos entrar no próximo Plano Plurianual (PPA) e temos uma ação orçamentária no valor de 15 milhões de reais para apoiar estudos de avaliação de tecnologia e pesquisas que forem necessárias no ano que vem. Nós temos que trabalhar juntos, elegendo as prioridades, entendendo que a ação em saúde é mais do que a simples oferta de tecnologia, apoiando os processos de regulação do mercado e de transferência tecnológica e inovação, aplicando ATS para tomada de decisão, monitorando os resultados e, principalmente, informando a população sobre o nosso trabalho, trocando experiências e dividindo o conhecimento.

Obrigada.

Coordenador da Mesa: Antônio Carlos Campos de Carvalho

Gostaria de fazer alguns comentários antes de iniciar o debate. A primeira coisa que eu acho que é importante deixar claro é que o estudo de terapias celulares em cardiopatias não usou células-tronco, utilizou, na verdade, células mononucleares de medula óssea, ou seja, uma mistura de células da medula óssea na qual o percentual de células-tronco é mínimo. Talvez, na melhor das hipóteses, alcance 2% do preparado celular. Então, na minha visão, essa foi a primeira onda de terapias celulares e que se aproxima, muito provavelmente, do fim.



Ela começou baseada na teoria de que a partir da medula óssea você teria a possibilidade de regenerar qualquer órgão do organismo, que foi um conceito que invadiu a literatura mundial durante um período de praticamente quatro anos e que se mostrou não verdadeiro. E vários ensaios clínicos foram feitos, sendo que, quando houve algum benefício, esse benefício foi extremamente reduzido. Pelo menos esses ensaios serviram para mostrar que a injeção de células mononucleares por diversas vias, em vários pacientes, até agora se mostrou segura. Não temos nenhum relato de eventos adversos maiores com esse tipo de terapia.

A segunda onda, na minha opinião, será a das células mesenquimais. E vocês viram, na apresentação da Lygia, que o número de ensaios com células mesenquimais já alcança valores bastante significativos. E pelas notícias que a gente tem, em diversos tipos de doenças, a não ser, talvez, nas autoimunes, o uso das células mesenquimais me parece que será limitado. A Lygia citou um artigo de um grupo de Harvard, que foi publicado na Cell Stem Cell, e ali ficou demonstrado que as células que tinham capacidade de induzir uma regeneração endógena do coração eram as células C-Kit positivas, mas ele testou também as mesenquimais de medula óssea e elas não demonstraram essa capacidade, de forma que isso mostra que é perigoso fazer a translação de resultados positivos de camundongos para homens – é um dado de alerta para o uso de células-tronco mesenquimais em doenças cardíacas.

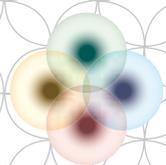
Eu estive no encontro do NIH [National Institute of Health, dos EUA] sobre terapias celulares, e o que o NIH aponta em termos de perspectivas futuras para terapia celular são as células-tronco órgão-específicas ou tecido-específicas e as células-tronco pluripotentes. Eu concordo com a Lygia e com o Radovan de que nós não estamos no momento de fechar nenhum tipo de célula e eu acho que esse foi o espírito do Ministério da Saúde quando organizou a Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC) – não há nenhum tipo de célula que deva ser excluído, nem mesmo as mononucleares ainda, até porque, em algumas instâncias, por exemplo, doença arterial periférica, já há um número enorme de relatos e estudos, alguns deles multicêntricos, em que a aplicação de células mononucleares de medula óssea com percentual mínimo de células-tronco é capaz de melhorar o quadro da doença, salvar da amputação os membros dos doentes. Portanto,

para a doença arterial periférica, há evidências, na literatura mundial, que demonstram que esse procedimento já pode ser considerado uma terapia, embora, no Brasil, só tenhamos sido autorizados pela Conep a realizar dez casos em São José do Rio Preto.

Acho que o Radovan também foi muito feliz ao mostrar que nós todos nos baseamos no modelo de transplante de medula óssea e aprendemos, constantemente, com os hematologistas, e vocês veem que o curso temporal que ele colocou, dos experimentos iniciais até os primeiros ensaios clínicos, foi de dez anos. Em terapia celular, isso já foi, de certa maneira, encurtado. E na realidade, tanto nós no Brasil, como diversos pesquisadores e cientistas no mundo, fomos muito criticados por esse fato. E vocês viram que até incorporar no SUS foram 30 anos. Eu espero que a terapia celular não leve esse tempo todo e muito menos os 40 anos para ser incorporada aos planos de saúde privados.

Em relação aos ensaios clínicos, acho que o Brasil tem tido uma posição de destaque, tendo em vista que vários ensaios clínicos realizados nessa área são pioneiros no mundo e acho que, nesse sentido, estamos muito bem. Recentemente, saiu na Nature Medicine um comentário grande sobre biotecnologia no país, especificamente sobre essa área de terapia celular. Do ponto de vista do modelo que o Radovan propôs, eu acho perfeito. Só que, na realidade, além do transplante de medula óssea, eu ousaria dizer que somente em duas outras áreas podemos realmente pensar em terapia já, que seriam as áreas de ortopedia e da doença arterial periférica. Para o resto, a gente ainda tem muito chão para andar em termos de ensaios clínicos que primeiro necessitarão demonstrar ou não a eficácia dessas terapias.

Eu senti que as apresentações não foram relacionadas a temas muito práticos, então eu gostaria de primeiro provocar a Lygia para ela falar, durante a discussão, sobre o projeto dela de gerar um banco de iPSCs. Acho que faltou também transmitir para vocês que, do ponto de vista teórico, nós já ultrapassamos as células-tronco embrionárias e pluripotentes induzidas, nós estamos na era da diferenciação direta, ou seja, estamos falando em transformar fibroblastos diretamente em cardiomiócitos, em neurônios, em hepatócitos, através da manipulação ou da inserção de uns poucos genes no fibroblasto



– em geral, consegue-se isso com a inserção de três genes. Portanto, certamente isso levará tempo até chegar à clínica, mas acho muito relevante esse fato, de que a gente já pode transformar uma célula diretamente em outro tipo celular sem procurar ir a um estágio básico de pluripotência. É a outra coisa com a qual a gente pode e deve sonhar é a manipulação do ciclo celular – há uma grande discussão hoje sobre se os cardiomiócitos adultos não poderiam entrar de novo em ciclo celular. Essa é uma alternativa, manipular o ciclo celular, exceto, talvez, para as células do sistema nervoso. E agora abro o debate para a plateia.

Debate

Interventor 1: Percebe-se que a maioria do investimento em terapia celular tem sido de iniciativa governamental, não só aqui como nos Estados Unidos e em qualquer parte do mundo. Então, gostaria de perguntar, já que foi dito que é uma terapia barata em relação à terapia tradicional de medicamentos, a que se deve esse pouco investimento da iniciativa privada? A que os senhores acham que se deve? A um marco regulatório ainda indefinido e, portanto, ainda passível de muito questionamento? Ou porque existem muitas questões ainda não respondidas? Ou porque o retorno financeiro seria muito pequeno depois de um grande investimento por parte dessa iniciativa privada?

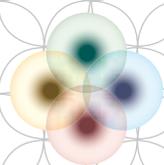
Lygia: O meu último slide, que eu não passei, era sobre um artigo que fala sobre o interesse recente das grandes indústrias farmacêuticas na área de terapia celular. Eu acho que até agora, a grande indústria farmacêutica, como sempre faz, estava olhando de longe, ainda era muito arriscado, estava deixando as pequenas empresas de capital de risco começarem a quebrar a cabeça e agora elas estão começando a comprar as poucas empresas que conseguiram ser bem-sucedidas na área e são mais promissoras. Então, eu diria que a gente está começando uma virada, em que as grandes indústrias farmacêuticas estão se interessando sim, mas da forma como elas fazem – adquirindo aquelas empresas que já superaram os estágios iniciais.

Radovan: Primeiro, para as indústrias farmacêuticas, existe uma grande diferença entre o produto e o processo. As indústrias investiram em células-tronco como produtos – a Geron e a Osyris, por exemplo, que são as maiores empresas

na área, investiram na ideia de que um dia terão um produto na farmácia, dentro de um frasco que será vendido. Isso interessa às indústrias. Os processos não interessam porque são caros, não geram capital suficiente e não são expansíveis para grandes quantidades de pacientes. Cada paciente é um paciente tratado individualmente. Então, isso não é tipicamente interessante para as grandes indústrias. Interessam-se por isso aqueles que pagam pela terapia, ou seja, instituições públicas ou os planos de saúde privados, visando diminuir os custos de medicina que eles pagam.

Interventor 2: Tenho duas perguntas, uma para o Radovan, outra para a Lygia. Radovan, achei belíssima a sua apresentação da medicina regenerativa e eu tenho uma curiosidade muito grande em termos de medicina regenerativa, e eu sei que você trabalha com isso e não tocou no assunto, que é a terapia celular no envelhecimento, seja no rejuvenescimento de tecidos ou na terapia estética. E, complementando isso, tem-se falado muito de fibroblastos, de repente esse fibroblasto vira uma célula pluripotente, vira uma célula mesenquimal clássica – é a mesma coisa? Estamos falando de sinônimas? E a pergunta que eu tenho para a Lygia refere-se a ao fato de que eu achei que fez falta, na sua “futurologia”, aquilo que é de grande interesse para a indústria, que são os hormônios celulares, os derivados de produtos celulares que vão propiciar a possibilidade de manipulação do sistema celular sem fazer transplante de células. O que você acha disso?

Radovan: Quando falamos de terapia celular contra envelhecimento e trabalhamos nos sistemas autólogos, nós utilizamos uma célula envelhecida, pois é uma célula do paciente. Um primeiro ponto é aquela cascata de proliferação das células-tronco, que nos lembra que a célula-tronco é a que lentamente prolifera, ou seja, temos uma reserva, no organismo, de células que proliferaram pouco. Como a idade é calculada pelo telômero, então essas células são relativamente jovens. Um segundo ponto, é que é fundamental – quando a gente fala de fibroblasto expandido e cultivado falamos de uma célula mesenquimal, porque todo mundo sabe que quando se corta a pele, o que se prolifera é a célula perivascular, uma célula mesenquimal – espontaneamente uma célula mesenquimal gera fibroblasto. Mas, sim, essa célula poderia ser induzida para se diferenciar em osteoblasto e outros tipos celulares.



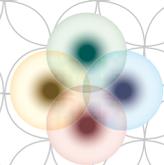
Lygia: Eu pensei em falar sobre esses produtos celulares, mas eles não se inseririam em terapia celular. Eu acho que eles entrariam nos medicamentos biológicos, da forma como você falou. Quer dizer, existe todo esse potencial de você descobrir moléculas que induzam a proliferação das nossas próprias células. Mas aí a gente não está mais utilizando a célula como agente terapêutico, mas usando moléculas e por isso não quis incluí-las na apresentação. Acho que fazem parte da medicina regenerativa, mas não da terapia celular.

Interventor 3: Eu gostaria de fazer perguntas e comentários. Primeiro, embora a terapia celular seja uma terapêutica muito promissora em ortopedia, se isso não for feito, em nosso país, com certos critérios, acaba-se criando o risco de errar. Na Folha de São Paulo, no domingo anterior, apareceu uma bailarina na primeira página dançando e dizendo que está sem dor há vários meses. Aí você vai ao Caderno de Saúde e vê lá um cenário de injeção de células-tronco junto com plasma rico em plaquetas (PRP) no quadril da paciente – aí se junta uma terapêutica altamente controversa, que é o PRP, junto com uma terapêutica que está procurando algum espaço e joga-se em um jornal de altíssima circulação. Eu fui ao PubMed procurar que revista de alto padrão de impacto publicou isso, esse investigador, e não é que não encontro a revista, eu encontro zero. Isso é muito negativo. Não porque não vá haver potencial. E esse cenário, o Radovan está de alguma forma envolvido, pois a empresa dele é mencionada no artigo, eu o acho negativo, desculpe-me, vou dizer com toda sinceridade, não há nada de pessoal nisso, acho que é nefasto. Esse é o primeiro comentário. Segundo, gostaria de me dirigir à Vânia, que é economista, você não tem que incluir na avaliação de novas tecnologias que ela será melhor, ela tem que substituir algo a que o paciente não responde mais. Então, na lista pública do SUS você tem três anti-DMS, eu tenho duas publicações em revistas de altíssimo fator de impacto que demonstram que depois de dois a três anos os pacientes perdem a resposta. Então, não tem que comparar uma nova tecnologia com o produto que há quatro anos entrou no mercado para colocá-lo ou não na lista pública, para mostrar que ele pode ser comparado ao anti-DMS. Isso está errado, o conceito é totalmente errado. Isso não procede, não tem base científica. O cenário burocrático é muito engessado e ele acaba não acompanhando esse tipo de situação que eu citei,

que é muito frequente na prática clínica. Desculpe-me, não quero ser agressivo, mas a realidade é essa.

Interventor 4: Gostaria de fazer uma pergunta para a Vânia – na sua apresentação você falou que todo cidadão ou instituição pode solicitar a incorporação de uma nova tecnologia. Mas depois que você apresenta os requisitos necessários para fazer esse pedido, é praticamente impossível que todo cidadão e toda instituição consiga desenvolver aquela gama de exigências para você incorporar a tecnologia no SUS. Então, eu gostaria que você comentasse isso, porque eu acho que se não houver um apoio de instituições como o próprio Ministério da Saúde, a SCTIE, várias tecnologias não vão conseguir ser incorporadas ou vão demorar muito tempo ou vão enfrentar muitas dificuldades para cumprir todas as exigências. Meu segundo comentário é sobre a apresentação do professor Radovan – achei bem interessante o resgate do transplante de medula óssea, que sempre é esquecido quando se fala em terapia celular. O transplante de medula no Brasil foi desenvolvido com apoio público. Mesmo sem incorporação ao SUS, na década de 80, com o aparecimento da unidade de Curitiba e do Inca, que foram as duas unidades pioneiras no transplante, e na década de 90 outras unidades foram desenvolvidas com recursos públicos do Ministério da Saúde. Existia um fundo especial que mantinha esses tratamentos, mas era recurso público e daí o desenvolvimento dessa atividade, a incorporação no SUS, só veio depois. Mas isso foi importante para o crescimento dessa tecnologia. E em relação à apresentação da Lygia, há uma preocupação em relação a declarações como essa do editorial da Science, em que o paciente pode escolher participar de um estudo clínico, pois pessoas que estão em estado crítico, desesperadas, podem fazer escolhas que representem um risco grave à sua saúde. Acho que temos que pensar melhor nisso, não entender isso como uma novidade ou algo que possa ajudar, pois pode até atrapalhar.

Interventor 5: Gostaria de fazer um comentário que diz respeito em parte aos comentários do professor Radovan, em parte aos comentários da professora Lygia, sobre as dificuldades e as virtudes de uma forma ou outra de terapia, dependendo do tipo de célula. Na apresentação da Greice, foram mostrados os primeiros editais do CNPq com o Ministério da Saúde, de 2005 e 2008, e eu tive o privilégio ou a árdua cruz de presidir os dois



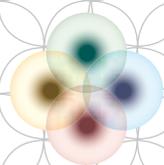
Comitês. Gostaria de chamar atenção para o fato, como disse o Antônio Carlos, da prematuridade de que talvez algumas dessas células caiam em um ensaio clínico. Talvez a RNTC possa ter um papel importante no sentido de privilegiar a aquisição de conhecimento, a geração de informação e traçar diretrizes para que eventualmente dados que acumulem evidências possam subsidiar a entrada de um eventual modelo em ensaio clínico. Isso talvez reduzisse o nosso anseio de ver um grande número de ensaios clínicos com resultados precários e melhorasse um pouco a chance de mais acertos nos ensaios clínicos, dando um pouco mais de balanço na parte do conhecimento básico dessas células, ensaios pré-clínicos, para que depois eles pudessem chegar aos pacientes. Isso é talvez um papel importante da RNTC, que tem o papel de coordenar um pouco essas diretrizes. O segundo comentário que eu queria fazer é sobre a questão de ensaios clínicos propriamente ditos – seguramente uma das formas de se resolver o problema é melhorar a chance de um resultado de um ensaio clínico, você não tem que recrutar 5.000 pacientes. E uma das maneiras de se resolver isso será uma melhor seleção de pacientes e, infelizmente, o caminho será a medicina mais personalizada, isso não tem nada a ver com venda casada. Mas é preciso conhecer o genoma dos pacientes, saber quais pacientes são mais propensos a obter um resultado melhor em um ensaio ou em outro. Talvez esta seja a saída para o editorial da Science e não fazer um curto-circuito e trazer pacientes com menos critérios de inclusão ou exclusão, que possam piorar o resultado no final. Eu vejo que ter mais rigor na seleção de pacientes talvez seja a melhor solução para os ensaios clínicos novos.

Vânia: Começando pela última pergunta, desde 2006 a Citec já está em funcionamento e as regras são bem simplificadas para a solicitação de inclusão de novas tecnologias. Não há necessidade da apresentação de grandes estudos e, mesmo assim, 95% da demanda é da indústria. Isso é um fato. Com a nova lei, com a regra que impõe 180 dias para análise, então é necessário que a indústria cumpra esses requisitos. O que eu não falei é que haverá um rito simplificado quando forem prioridades no SUS e demandas das áreas técnicas do Ministério da Saúde. Então, aqueles estudos não são obrigatórios em todos os casos. Em relação aos medicamentos para artrite reumatoide, é um fato, é sabido, que você utiliza um medicamento biológico, ele falha

e você utiliza outro e ele também falha, isso já é sabido. Enfim, eles têm eficácia semelhante e eles vão falhando ao longo do processo. Agora, eles precisam comprovar que têm pelo menos eficácia semelhante a outros que já estão no SUS. Então, comprovando isso e se tiver orçamento e comprovação de que o preço dele será inferior ou igual ao que já é ofertado pelo SUS, ele será incorporado. Portanto, com toda a análise técnica de eficácia, segurança e de custo-efetividade, se houver a decisão do plenário da Conitec, eles serão incorporados. Então precisa ter estudo comparativo sim, não é suficiente provar que é só melhor que o placebo não. Para incorporar no SUS tem que ter segurança, é necessário saber que ele não tem tantos efeitos adversos que coloquem em risco a saúde do paciente.

Radovan: Bom, eu reconheço que a divulgação e a difusão das informações estão totalmente fora do nosso controle. Existe uma moda hoje em dia, na grande imprensa, de falar sobre as células-tronco, tanto que eu não falo mais de célula-tronco, falo de célula progenitora, porque ninguém sabe o que é célula-tronco. E nós não podemos interferir no que se fala na grande imprensa, o que se fala nas redes sociais e por aí vai. Infelizmente esse é outro lado da difusão livre da informação.

Lygia: Sobre essa história do editorial da Science, eu gostaria que vocês lessem, eu não o mostrei como um modelo que deve ser seguido, eu o mencionei para mostrar como idéias alternativas estão sendo ventiladas e alguma coisa ali pode ter mérito, para a gente começar a pensar fora da caixa em termos dos ensaios clínicos. E também me chamou atenção como a urgência dos pacientes está fazendo com que se procurem outras soluções. Se isso é bom ou não, eu também não sei. Mas achei interessante a proposta – eles estão propondo que o FDA volte à sua função original que era somente verificar segurança, não era função original do FDA verificar eficácia, e que a partir daí você teria outros mecanismos. Mas vocês têm toda razão, isso não é a solução mágica, mas são ideias ventiladas, é um sujeito que está dizendo, olha, a gente pode entrar na Amazon e baseado em minhas compras anteriores o site vai me indicar um livro. Então, por que não podemos utilizar essa inteligência para, de alguma forma, tirar informações das bases de ensaios clínicos? Portanto, leiam o artigo, que ele é muito interessante. Não sei se é a solução, mas ele levanta pontos muito interessantes. E aí, pegando



o gancho da farmacogenética, a gente acredita no uso das células pluripotentes como um instrumento de pesquisa. Então, um dos projetos do Lance – USP é estabelecer uma biblioteca de células pluripotentes induzidas a partir da população brasileira normal. Logo, isso vira uma plataforma em que, eventualmente, possamos fazer ensaios de toxicidade ou eficácia *in vitro* dessas células, numa população *in vitro*. E em que possamos ir atrás de variações gênicas associadas a essas alterações. Então, a gente está explorando o uso dessas células como um modelo *in vitro* de uma população brasileira para estudos de farmacogenética.

Greice: Eu só queria fazer um comentário sobre a colocação de nossa ansiedade por ensaios clínicos. Eu gostaria de dizer que o Ministério da Saúde sabe da necessidade de se fazer um mapeamento dos vários projetos que já foram financiados até hoje e que, feito esse mapeamento, é preciso definir as linhas de pesquisa para os ensaios clínicos que serão fomentados no próximo edital, que será lançado em 2012.

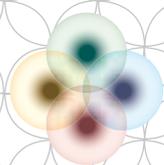
Antônio Carlos: Farei alguns comentários também. Primeiro, gostaria de chamar a atenção para esse projeto que a Lygia está se propondo a fazer, que é muito importante do ponto de vista da RNTC. Mas queria chamar a atenção de vocês para as limitações enormes que a gente ainda tem para modelar *in vitro*, em uma placa de Petri, com um único e determinado tipo de célula, doenças extremamente complexas, principalmente aquelas envolvendo o sistema nervoso central. Então, eu acho que é preciso que essas limitações também estejam presentes na mente de todos nós. Com relação à questão levantada, sobre o papel da RNTC em relação aos ensaios clínicos, eu particularmente não achei que os ensaios clínicos no Brasil foram precoces. Eu acho que teve muita discussão com vários colegas da comunidade científica. Na realidade, acho que os ensaios clínicos no Brasil sedimentaram alguns ensaios clínicos que vieram a ser feitos posteriormente nos Estados Unidos, quem avançou mais nessa área e quem saiu primeiro foi a Europa, mais especificamente a Alemanha, e eu acho que, à luz da evidência científica que a gente tinha na época, foi justo. Eu diria que à luz do que estava publicado na literatura mundial, nas principais revistas científicas, justificava você fazer aqueles ensaios. Provou-se depois que aqueles artigos todos estavam errados. Mas era uma avalanche

de informação científica nas melhores revistas do mundo. E muito embora os dois primeiros ensaios com mononucleares em cardiopatias, em que você precisa criar músculo cardíaco novo para trazer um benefício, não tenham resultado em benefícios para os pacientes, a gente ainda tem uma esperança com relação às doenças isquêmicas do coração. E acho que ganhamos uma enorme experiência em termos de ensaios clínicos no Brasil, que infelizmente não trouxe benefícios aos pacientes.

Interventor 5: Eu estava me referindo, especificamente, ao grande número de pedidos de pequenos ensaios clínicos para diferentes aplicações. Durante o edital, foi possível ver, para doenças reumáticas e para diversas outras doenças, o pedido de pequenos ensaios clínicos com número reduzido de pacientes que seguramente não terão benefícios. É sobre esse tipo de ensaio clínico que a RNTC pode ter melhor controle, no sentido de definir se é prematura a realização do estudo, se é necessário aprender mais e organizar ensaios clínicos que possam ter mais peso, como foi o das cardiopatias. Estava me referindo a esses ensaios.

Antônio Carlos: Concordamos em gênero, número e grau.

Interventor 6: Eu me lembro que, quando trabalhei na área de fiscalização de propagandas da Anvisa, uma das primeiras coisas que se pensava era que a propaganda era verdadeira e que nós tínhamos capacidade de analisá-la. Mas quando descobri, em um artigo, sobre a falsificação dos estudos clínicos publicados pela indústria farmacêutica, eu comecei a pensar diferente. E, nesses últimos anos, a gente observou, no cenário internacional, inúmeras vezes multiplicando a necessidade das evidências para respaldar as terapias – porque quando a gente olha a propaganda sempre vemos que o remédio é superior, ele nunca é mais ou menos. Eu nunca vi uma propaganda que diga “esse é um produto mais ou menos”, ele sempre é o melhor. Então, todos eles são melhores, não deve ter nenhum mais ou menos. Em relação a essa questão é que eu gostaria de colocar o cenário das terapias celulares. Eu vi que, pelos aspectos que apresentaram os palestrantes, é um campo ainda bastante incipiente, quase que precisando de evidências sobre o que está válido dentro de todos os 190 mil artigos que já temos na publicação científica mundial. Ou seja, o que a gente já tem de consolidado? Ao mesmo tempo,



eu vejo já o Ministério da Saúde colocando um cronograma para as aprovações dentro do campo de ATS com um prazo de 180 dias, de acordo com o que a Vânia colocou. E eu não escutei, em nenhum momento, como está a capacitação dos reguladores, de quem depende o início de toda essa progressão para o mercado. Para finalizar, eu queria colocar que, nos últimos tempos, a gente observa protestos dos pesquisadores em relação às agências reguladoras pelo fato de retardarem, de limitarem pesquisas e de prejudicarem o acesso das pessoas. O FDA vem sendo questionado em relação à sua qualidade como regulador, ou seja, ele também tem um redesenho atual repensando uma série de processos, e eu queria ver como isso pode ficar no nosso cenário brasileiro, onde as nossas academias trabalham muito pouco esse campo. Tanto na área de farmácia, como na área de biotecnologia, de medicina – esse assunto eu gostaria de colocar: nossa assimetria de conhecimento. Como os reguladores farão para aprovar essas terapias?

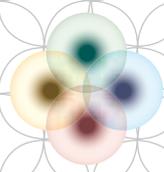
Interventor 7: Voltando ao editorial da Science, eu gostaria de comentar que não tanto em estudos clínicos, mas ajudando os estudos clínicos, mais em estudos pré-clínicos, vale a pena a gente lembrar que, pensando em métodos alternativos para não precisar usar mil animais, por exemplo, a história da informática ajuda muito. A gente tem deixado um pouquinho de lado, mas, mundialmente, os estudos in silico estão crescendo e auxiliando muito, inclusive no que o Antônio Carlos falou – que os estudos in vitro são às vezes difíceis de serem comparados com o que poderia acontecer in vivo. Acho que os estudos in silico ajudariam muito, não só para diminuir o número de utilização de animais em experimentos in vivo, mas também, visando os estudos clínicos, direcionaria e facilitaria a realização desses estudos.

Interventor 8: Essa área é tão jovem que me preocupa ver aqui alguns dogmas sendo criados. O dogma de que a primeira onda de células mononucleares está terminando ou de que a segunda onda de mesenquimais não está terminando. Então, meu depoimento, por trabalhar com um sistema mais complexo, que é o sistema nervoso, é que esses dogmas não são verdade, não podem ser aplicados para doenças neurológicas. No caso de doenças neurológicas, verifica-se que tanto as células mononucleares, como as mesenquimais, como as órgão-específicas, como as embrionárias,

todas elas estão tendo resultados. O grande segredo é o desenho do estudo clínico. Então, no sistema nervoso, qualquer uma dessas células só se mostrou eficaz se aplicada na fase aguda da doença. Então, no estudo clínico do AVC, que nós coordenamos, a janela foi de 14 dias após o AVC, e no ensaio da Geron com células embrionárias, a janela também é de 14 dias após a lesão da medula espinhal.

Então, acho que, ao invés de tirarmos conclusões que podem ser verdadeiras para coração, para fígado e para outros tecidos, e demonizarmos determinados tipos de célula, deveríamos concluir que a gente ainda tem muito a aprender. E eu concordo que se o estudo clínico não tiver sido baseado em bons estudos pré-clínicos, por exemplo, olhando a janela terapêutica adequada, vai eliminar células que poderiam ser importantes para outras doenças. É como nós temos financiadores de pesquisa aqui, eu fico morrendo de medo que o próximo edital do CNPq ou do Decit exclua as células da fração mononuclear da medula óssea porque o Antônio Carlos disse que elas não funcionam. Então é preciso muito cuidado, porque cada caso é um caso. E eu acho que os estudos bem feitos vão mostrar que o grande papel de todas essas células, quaisquer que sejam, é de minibombas de produtos, de hormônios e de fatores e não adianta, esses fatores não estarão disponíveis na empresa farmacêutica, só a célula sabe fabricar na hora certa, no local certo e no tecido certo. Então, essa célula é uma miniempresa farmacêutica inteligente e insubstituível e infelizmente a gente não vai conseguir aprender a fazer no laboratório o que ela faz in vivo na paciente.

Interventor 9: Gostaria de fazer uma pergunta para a Greice – eu vi na sua apresentação que há uma proposta de cooperação com Cuba. Vocês já têm ideia do que vocês irão financiar nesse projeto com Cuba? Porque Cuba não coloca seus ensaios clínicos no www.clinicaltrials.gov e em nenhum outro registro de ensaios clínicos. Esses estudos em parceria serão inseridos no nosso registro de ensaios clínicos que foi criado pelo Ministério da Saúde? E nós conseguiremos ver os ensaios clínicos que estão sendo feitos em Cuba? E queria fazer também uma pergunta para a Vânia – Vânia, eu fiquei bastante preocupada quando você colocou que a decisão sobre a incorporação de uma nova tecnologia está nas mãos do secretário da SCTIE. É assim mesmo, está nas mãos dele a decisão? Então, ele aprova algo e joga no colo da SAS?



Vânia: Não, porque a SAS também participa da Conitec, então ela também vota e quando os assuntos são da SAS, ela tem um papel preponderante. A orientação do ministro é que o secretário da SCTIE converse com a SAS ao decidir, com a SVS, com as outras áreas técnicas do ministério. Porém, a decisão para efeitos legais será do secretário, mas tendo havido diálogo entre as áreas técnicas do ministério; elas têm assento na Conitec e a opinião delas é muito importante. Então, caberá ao secretário da SCTIE decidir, se não todos os processos teriam que ir ao ministro. Em caso de recurso, vai ao ministro. Se for prioridade do SUS ou alguma excepcionalidade, o ministro pode decidir por conta própria.

Antônio Carlos: Vou começar comentando sobre o marketing da terapia celular. Esse é um problema que a gente tem na área. Nós sabemos que há empresas, felizmente nenhuma empresa legalmente constituída aqui no Brasil, oferecendo terapias milagrosas pelo resto do mundo, inclusive na Europa – na Inglaterra e na Alemanha. Ouve-se falar mais na China, mas na Alemanha e na Inglaterra tem, nos Estados Unidos também, aliás, isto foi objeto de uma enorme reportagem no programa televisivo 60 Minutes. Logo, esse é um problema que a gente tem nessa área. Essa área criou uma expectativa enorme. Nós que trabalhamos nela recebemos milhares de e-mails de famílias desesperadas, buscando alguma alternativa terapêutica. E a resposta é sempre que nós temos ensaios clínicos regulamentados, com critérios de inclusão e exclusão muito rígidos e que os ensaios, se forem de eficácia, são randomizados, ou seja, duplo-cegos, etc. Então, não há garantia de que o paciente tenha terapia.

E aí eu queria também fazer uma observação, na fala da Greice acho que ela citou os CEPs, nosso principal problema nunca foram os CEPs, sempre foi a Conep. Um dia, fomos (vários pesquisadores) à Conep, para discutir um protocolo, e um dos membros da comissão disse “mas está saindo no jornal que terapia celular vai fazer isso, fazer aquilo” e nós dissemos “olha, podemos te garantir que nós não dissemos isso aos jornais”, agora nós não controlamos a imprensa. Então não me cabe censurar o que o jornalista faz. E eu acho que o campo está um pouco contaminado com essa expectativa de que ela [a terapia celular] será melhor do que as demais [terapias]. E que, quando chegarmos a um custo-efetividade, a terapia celular será melhor do que as demais terapias já disponíveis.

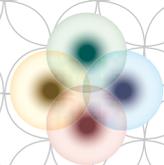
Eu não tenho certeza disso.

Gostaria de dizer também que não há nenhum estudo de eficácia em doenças neurológicas, só há estudos de segurança e nessa fase nós passamos todos, em qualquer sistema, inclusive para doenças cardíacas. A gente espera que o estudo de eficácia para AVC com células mononucleares seja aprovado agora no Probitec, já que os estudos de Fase I foram bastante promissores. Mas eu gostaria de lembrar que os estudos de Fase I em Doença de Chagas também foram bastante promissores e que quando a gente foi para a eficácia, viu que não trouxe benefícios.

E com relação à questão da informática, eu acho que vai um pouco na linha do que a Lygia comentou, realmente a gente poderia explorar melhor esses dados e tentar construir uma base de dados mais sólida. Há uma preocupação grande da comunidade que está trabalhando na área com a questão do número de animais e uma crítica que acho que devemos fazer a nós mesmos – a maior parte dos nossos ensaios passou de ratos e camundongos para humanos e por razões de limitações da nossa estrutura de pesquisa, não passamos por animais de maior porte, e eu acho que isso é um problema do ponto de vista pré-clínico e que vai precisar ser corrigido.

Greice: O secretário da SCTIE participou de uma reunião em setembro, em Cuba, com o comitê gestor Brasil-Cuba. As informações que eu tenho é que essa parceria em realização de projetos de pesquisa em terapia celular foi decidida nessa última reunião – essa cooperação não estava prevista nessa parceria com Cuba. A ênfase dessa parceria em terapia celular será dada em projetos de pesquisa clínica nas áreas de doenças vasculares, doença arterial periférica, câncer, diabetes e ortopedia. Essas são as áreas previstas, mas isso ainda está sendo discutido.

Interventor 10: Eu acho que a Anvisa está de parabéns pela promoção desse evento e acho que aqui houve uma reflexão muito mais ampla do que a que tivemos no Congresso de Terapia Celular da ABTCEL, em Salvador. Então, uma sugestão aos organizadores do evento é que essas reuniões pudessem ser periódicas, para que houvesse esse momento de reflexão sobre os caminhos das terapias celulares. Outra questão que acho que deve ser discutida é o uso compassivo das células-tronco. Nós estamos em um grande dilema sobre o uso compassivo, aquela terapêutica para o paciente que



não tem mais alternativa e ao qual se aplica uma terapia com células-tronco que já tenha provado que não oferece risco. Nós estamos com um projeto já aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Albert Einstein e estamos também prestes a aprovar, junto com o Hemocentro São Lucas, um projeto de uso compassivo, mas nós não temos regulamentação, nem existe formulário adequado para o uso compassivo de células-tronco. Nós usamos o formulário de medicamento – então fizemos uma adequação no Albert Einstein para o uso compassivo de células-tronco, já que não há uma orientação específica. Minha sugestão, e então, é que isso possa ser discutido, se não nessa mesa, mas amanhã, nesse evento. E minha outra observação é sobre a questão dos novos financiamentos. Eu propus, no Congresso de Terapia Celular, que houvesse o financiamento dos “centros emergentes” e o professor Antônio Carlos até questionou a palavra emergente, a gente poderia discutir mais. Mas o tema cresce muito e alguns centros têm surgido mais recentemente e precisam de apoio, pois estão fazendo trabalho de ponta também. Então, isso seria uma sugestão que eu gostaria que a Greice comentasse – de um programa de apoio a centros emergentes ou centros novos de terapia celular.

Interventor 11: Sou representante do Conselho Federal de Odontologia. Minha pergunta vai para a Vânia e para a Greice. Sobre a Lei 12.401/2011, me preocupa, não só como representante do CFO, mas principalmente como contribuinte, já que, somente no ano de 2010, no Plano Brasil Sorridente, foram gastos 710 milhões de reais. Nunca se gastou tanto em odontologia e isso muito nos orgulha, pois o SUS contribuiu para mudar a realidade da saúde bucal no país. E agora em 2011, introduziram duas novas áreas, que são a ortodontia e a implantodontia, e a previsão é de que se gaste mais 130 milhões de reais só na incorporação dessas duas especialidades. Dentro da terapia celular, a gente vê vários grupos de pesquisas trabalhando com células-tronco oriundas de tecidos odontológicos, então eu pergunto se, dentro do Ministério da Saúde, da Anvisa e do CNS, existem dentistas indicados para fazerem parte do plenário da Conitec. E coloco o CFO à disposição para integrar a comissão.

Interventor 12: Gostaria de perguntar para a Vânia se, quando a decisão do Secretário da SCTIE for divergente da decisão do plenário da Conitec, onde a incorporação da nova tecnologia é discutida exaustivamente, há previsão no regimento da

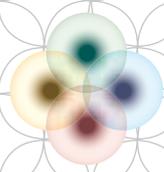
comissão de publicização dessa divergência para a sociedade, no sentido de minimizar a arbitrariedade de uma decisão política em detrimento de uma decisão embasada tecnicamente.

Vânia: Em geral, o secretário segue a recomendação da comissão. Não me lembro de nenhum caso em que houve uma discordância entre o que a comissão recomendou e o que o secretário decidiu. Pode acontecer. O que a gente prevê é disponibilizar todos os relatórios da comissão no site do Ministério da Saúde e que a decisão do secretário tem que ser publicada no Diário Oficial. Não tivemos até o momento esse problema, mas pode ser que aconteça e pode ser, por algum motivo político, que a nova tecnologia não seja incorporada e é totalmente legítimo também. Em relação ao CFO, a Lei 12.401/2011 prevê o CFM somente – foi uma lei de iniciativa do legislativo. Então, a gente está seguindo o que determina a lei, o que não impede a comissão de consultar outros conselhos, o que tem sido feito. Se haverá dentistas na comissão, nós não sabemos, porque há representações de vários órgãos do ministério, então pode ser que haja um dentista. Na nossa área tem dentistas. Mas haverá audiências públicas, consultas públicas, então todos poderão participar de alguma maneira.

Radovan: Eu gostei muito dos comentários sobre o uso compassivo, porque é muito impressionante a preocupação da comunidade europeia com esse ponto – os conselhos da comunidade têm um programa de coordenação e de aconselhamento de como proceder nos processos de compaixão. Então existem critérios de inclusão, critérios de procedimentos, etc. Portanto, eu acho que para o Brasil isso seria extremamente interessante, pois permite a cobertura de um gap entre os processos que ainda estão em fase de estudo e os que poderiam já ser úteis e eventualmente propostos. Logo, eu não sei se a Anvisa poderia organizar uma reunião e convidar alguém da Comunidade Europeia, analisar os procedimentos que já estão estabelecidos e ver se esses procedimentos se aplicariam ao Brasil.

Greice: Em relação ao financiamento dos grupos de pesquisas emergentes, o que eu posso dizer é que esses grupos de pesquisa terão que concorrer nos novos editais para terapia celular, assim como todos os outros grupos.

Antônio Carlos: Eu gostaria de agradecer aos palestrantes pelas brilhantes exposições e



novamente à Anvisa pela oportunidade de estarmos aqui debatendo esse tema tão importante.

Painel 2: Discussão sobre propriedade intelectual e as terapias celulares

Coordenadora: Simone Milesi de Miranda Reis

Coordenação de Propriedade Intelectual – Coopi/Anvisa

Bom, primeiramente eu gostaria de agradecer a presença de todos e o convite da GGSTO. É um orgulho estar aqui para participar deste painel junto com os nossos convidados e eu gostaria de agradecer à GGSTO, também, pela iniciativa de discutir um tema que é tão novo e tão relevante. Sobre a organização do painel, eu gostaria de solicitar aos nossos convidados que façam as suas apresentações em 25 minutos, para que ninguém se atrase, tendo em vista que nossos voos estão com vários problemas. Após as apresentações, eu vou abrir espaço ao público para que ele possa se manifestar e fazer perguntas – nós vamos trabalhar com blocos de três perguntas para agilizar. Eu gostaria de comunicar que, infelizmente, o Dr. Stevens Rehen teve um problema com o voo, pois como muitos de vocês já sabem o Aeroporto Santos Dumont está fechado, então ele não conseguiu embarcar nem ontem, nem hoje. Nós estamos tentando fazer contato com ele via Skype para ver se ele consegue fazer a apresentação dele sem nenhum prejuízo ao nosso painel. Então, eu gostaria de convidar ao palco, para fazer sua apresentação, a Marcela Vieira, da Abia [Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids], e ela vai começar o nosso painel com uma palestra sobre o Acordo Trips. Muito obrigada e bom dia a todos.

Palestra 1: Acordo Trips: principais aspectos e flexibilidades relacionados ao setor saúde

Palestrante: Marcela Vieira

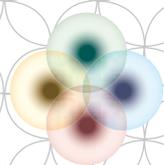
Abia (Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids)

Bom dia a todos e a todas. Primeiramente, eu gostaria de agradecer à Anvisa por ter chamado

uma organização da sociedade civil para ministrar uma palestra neste seminário tão importante, que está pensando a regulação futura das terapias celulares, e, principalmente, por ter nos convidado para falar especificamente sobre as flexibilidades do Acordo Trips que são relacionadas à saúde. Eu sou da Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids, a Abia, que muitos de vocês talvez conheçam. Ela fica baseada no Rio de Janeiro e coordena um grupo de trabalho em propriedade intelectual da Rede Brasileira pela Integração dos Povos, que é conhecido pela sigla GTPI/Rebrip, composto por mais de 17 organizações da sociedade civil que estão preocupadas com o impacto que a propriedade intelectual, especificamente as patentes farmacêuticas, tem no acesso aos tratamentos.

Ontem a gente viu que as terapias celulares ainda estão sendo pensadas para o futuro, as pesquisas ainda são bastante iniciais, ainda não sabemos todas as possibilidades que a pesquisa com essas terapias poderá trazer para o tratamento das pessoas, então é muito importante que, desde já, neste marco que está pensando a regulação, já se pense também no acesso que a população terá aos tratamentos que surgirem a partir dessa pesquisa. Eu vi que no Painel 3, à tarde, o deputado Rogério Carvalho vai falar especificamente da garantia do acesso da população brasileira à terapia celular, então talvez ele aborde um pouco mais este tema. Nós também vamos ter uma palestra, na sequência, com o dr. Reinaldo Guimarães, que vai falar um pouco mais sobre o impacto da concessão de patentes para a saúde, e também teremos uma palestra com a dra. Cláudia Magioli, do INPI, falando especificamente sobre a legislação brasileira sobre patentes. Então eu vou focar no tema que me foi atribuído, que é “as flexibilidades relacionadas ao setor saúde”.

Ontem, a dra. Lygia falou, em sua palestra, que existem alguns modelos que estão sendo pensados para perspectivas futuras nas terapias celulares e o modelo que ela mais mencionou, se não me engano – eu não sou desta área, eu sou advogada, não sou pesquisadora em saúde –, é o modelo alogênico, que pensa a célula como fármaco. Neste sentido, eu acho que a apresentação que eu farei, que é muito mais focada em medicamentos, nos fármacos, na síntese química, fará mais sentido se pensarmos a célula como fármaco, tendo em vista as flexibilidades que estão previstas no acordo Trips em relação às patentes. Eu não vou entrar no mérito de se a célula pode ou não pode ser objeto de patenteamento, acho que isso é uma discussão futura, mas a apresentação



parte do princípio de, havendo patentes, quais são as medidas que podem ser tomadas para ampliar o acesso da população a estes tratamentos, quando necessário. Portanto, eu vou falar um pouco mais do marco normativo internacional da proteção da propriedade intelectual.

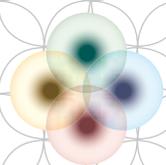
O sistema internacional da propriedade intelectual já vem sendo pensado há muitos anos, não é uma coisa recente – o primeiro tratado internacional no âmbito de propriedade intelectual é de 1883, da Convenção da União de Paris, conhecida como CUP, e o Brasil, desde 1883, faz parte deste sistema internacional que pensa em regulação da propriedade intelectual. A título de ilustração, em 1886 ocorreu a Convenção da União de Berna, na Suíça, que trata mais de direitos autorais – é importante falar que a propriedade intelectual também é um conceito muito abrangente, que abrange propriedade industrial, patentes, é modelo de utilidade, mas também abrange direitos autorais e marcas, porém o foco da nossa apresentação hoje vai ser exclusivamente sobre patentes de invenção na área farmacêutica. Em 1970, foi criada a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) e, em 1994, a Organização Mundial do Comércio (OMC), que mudou bastante o marco normativo nessa área. A OMPI faz parte da Organização das Nações Unidas e foi criada com a responsabilidade de administrar os acordos relativos à propriedade intelectual, mas infelizmente esta agência teve o papel enfraquecido quando o tema de propriedade intelectual começou a ser tratado na agenda do comércio internacional.

Atualmente, a OMPI tem exercido um papel mais de auxílio técnico aos países, mas as grandes discussões, de âmbito mais político e de regulação normativa, estão sendo feitas na OMC. Como se deu essa ida da propriedade intelectual para a agenda do comércio internacional? Muitas indústrias dos países desenvolvidos reclamavam, na época, que havia uma proteção insuficiente nos países onde seus produtos eram comercializados porque pelas regras da CUP, que era quem vigiava antes de a OMC existir, os países tinham certa liberdade de definir quais eram as áreas que concederiam proteção para a propriedade intelectual e quais as áreas que não iriam conceder esse direito. Então, naquelas áreas em que os países optavam por não conceder a propriedade intelectual de patente – e o setor farmacêutico, historicamente, é um setor em que muitos países têm optado por não conceder patentes –, havia uma reclamação de que a proteção

nesses países era insuficiente. Havia, portanto, um grande lobby de grandes empresas tentando fazer a padronização dessas regras de proteção, também devido à ausência de um mecanismo de sanções efetivas no âmbito da CUP – se os acordos fossem descumpridos, não existia um mecanismo para aplicar sanções àqueles países que os estavam descumprindo –, e é neste cenário que surge o Acordo Trips da OMC.

Trips é a sigla em inglês [Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights], em português seria Adipic, mas o mais comum no Brasil é usar a sigla em inglês, que significa Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio. A assinatura deste acordo se deu em dezembro de 1994, justamente no final da Rodada Uruguai, que criou a OMC. É importante falar que, quando houve a criação da OMC, foi negociado um pacote único de acordos que regulavam desde propriedade intelectual até o setor de agricultura e a área têxtil, e os países que tivessem interesse em ingressar na OMC tinham que assinar todos os acordos, ou seja, foi tudo assinado como um pacote único. Hoje em dia, mais de 150 países são membros da OMC e estão vinculados ao Acordo Trips, e é importante falar também que este acordo estabeleceu padrões mínimos de proteção. E quais foram esses padrões mínimos que estão no Acordo Trips da OMC? Primeiro, que ele reconhece as patentes para produtos e processos de todos os setores tecnológicos, ou seja, não é mais possível deixar nenhum setor tecnológico fora desta proteção, inclusive a área farmacêutica e a área alimentícia, que, como falei, eram setores que ficavam historicamente excluídos da proteção – não só em países em desenvolvimento, mas quando os países desenvolvidos estavam em fase de desenvolvimento, eles também não concediam patentes para essas áreas. Depois que eles atingiram certo patamar de desenvolvimento tecnológico, eles resolveram aplicar estas regras para os demais países.

O Trips também impõe alguns requisitos que são necessários para que uma patente possa ser concedida, que são: ela tem que ser nova, tem que envolver um passo inventivo e tem que ser passível de aplicação industrial. São esses os três requisitos básicos que depois vamos encontrar na nossa lei nacional também. E estabelece um mínimo de 20 anos de proteção patentária, prazo que antes variava entre os diferentes países, quando era a CUP. Trouxe a possibilidade, também, da utilização



do mecanismo de solução de controvérsias da OMC, que prevê a aplicação de sanções comerciais caso algum país descumpra as regras que foram acordadas pelo acordo. Esses padrões mínimos também trazem algumas exceções às patenteabilidades, e acho que isso é especialmente relevante para o tema que está sendo tratado aqui hoje, porque é neste artigo que a maioria dos países acaba justificando a exclusão de proteção para diversos organismos vivos, onde se encontram as células e os genes humanos. Então o Trips fala, em seu artigo 27.2, que “os membros podem considerar como não patenteáveis invenções cuja exploração em seu território seja necessário evitar para proteger a ordem pública ou a moralidade”. O conceito de ordem pública e moralidade é muito amplo e como não há uma definição para cada um desses conceitos, fica uma margem bastante grande para que os países possam definir internamente quais são os objetos que vão ficar fora de proteção patentária – a legislação nacional traz algumas exceções mais específicas baseada neste artigo e é aqui que grande parte da discussão em torno da patenteabilidade ou não de células e genes humanos está sendo feita, então é importante saber que existem algumas matérias em âmbito nacional que podem deixar de ser patenteáveis.

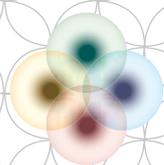
Outra coisa que é importante é que o Acordo Trips não é autoaplicável: ao assinar o acordo, os países assumem um compromisso para fazer leis internas compatíveis com as suas disposições. A nossa Lei de Propriedade Industrial traz algumas coisas que especificam um pouco mais, para a realidade brasileira, o que se entende daquelas matérias que estão fora do patenteamento. A lei que eu estou tratando aqui é a LPI, que é a Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Os padrões mínimos que foram estipulados no Acordo Trips, na verdade, eram as regras mais avançadas que existiam em termos de proteção nos países desenvolvidos, mas eles tratam como padrões mínimos na medida em que é possível que os países possam, fora do âmbito da OMC, negociar entre si medidas que vão além daquilo que está estabelecido no acordo, que na literatura internacional ficaram conhecidas como as medidas Trips-plus.

Não poderei me aprofundar nesse tema, mas só irei mencionar que recentemente o GTPI fez uma pesquisa para o Ministério da Saúde que tratava de analisar a legislação brasileira e verificar quais eram as medidas que estão na legislação brasileira que poderiam sair, que não estão no marco do

Acordo Trips, e dentro dessa pesquisa fizemos uma análise da literatura internacional e identificamos dez medidas Trips-plus que normalmente são negociadas pelos países para tentar avançar na proteção da propriedade intelectual. Como exemplo, a concessão de patentes pipeline – um caso famoso, que foi um caso específico brasileiro, que concedeu revalidação de algumas patentes que já tinham sido concedidas no exterior. Esse mecanismo foi adotado no Brasil na época da adoção da LPI, em 1996, e acabou possibilitando a proteção retroativa de algumas patentes que no Brasil já estavam em domínio público, sendo que esta é uma clássica medida TRIP-plus, que não estava prevista no Acordo Trips – inclusive, foi proposta no acordo, mas foi rejeitada. Aqui, o nosso Congresso resolveu adotar esta medida e ainda não ficou muito claro o porquê. Gostaria de mencionar que tem uma ADI (4234) tramitando no Supremo Tribunal Federal que está questionando a constitucionalidade deste mecanismo pipeline, e essa ADI foi proposta pelo Procurador Geral da República, a partir de uma representação feita pelo GTPI. Para quem tiver interesse sobre este tema, nós publicamos um artigo, no final do ano passado, de autoria da professora Lia Hasenclever, economista da UFRJ, que saiu na Revista de Direito Sanitário.

Outros exemplos de medidas Trips-plus são: a extensão de prazo da proteção patentária além dos 20 anos; concessão de exclusividade de dados – que também é um tema que está em evidência aqui no Brasil, porque, apesar de não estar na lei, nós tivemos uma decisão judicial que recentemente concedeu exclusividade de dados para o Lexapro; reivindicações de uso – como eu disse, o Acordo Trips prevê a concessão de patentes para produtos e processos, não para uso, e também um novo uso pode ser entendido como uma descoberta e não como uma invenção, então a reivindicação para uso é vista como uma medida Trips-plus; concessão de patentes para formas polimórficas. Outra medida é a que visa estabelecer um vínculo entre o registro sanitário do produto farmacêutico com a expiração dos direitos de propriedade intelectual, ou seja, não seria possível ter registro antes de expirar a patente e atualmente isso é possível.

As patentes conferem um direito de exclusividade aos seus detentores e esse direito permite que eles impeçam terceiros de fabricar, usar, comercializar, vender ou importar as invenções patenteadas. Então, com a concessão de uma patente, os concorrentes são impedidos de atuar no mercado durante o



tempo de proteção estabelecido, ou seja, as patentes limitam a concorrência e com essa limitação da concorrência criam uma situação de monopólio, e esse monopólio acaba permitindo que os titulares de direito estabeleçam altos preços e isso tem um impacto bastante significativo no acesso. Ontem, a dra. Vânia falou da recepção de novas tecnologias no SUS e ela ressaltou algumas características que são peculiares do setor de saúde, falando das falhas de mercado que já são intrínsecas do mercado farmacêutico. Esta concessão de monopólio em um mercado que já tem muitas falhas restringe ainda mais e possibilita o estabelecimento de preços em um patamar bastante elevado, sem possibilidades, quando você tem só um produtor, de que sejam adotadas outras medidas que possam ampliar o acesso, ou seja, o preço que o titular da patente estabelecer basicamente será o preço que vai ser pago. Só para deixar um pouco mais claro, mas sem entrar em detalhes, aqui há uma pequena comparação do preço pago pelo Brasil e do preço do medicamento genérico no mercado internacional, só para visualizar o que estou falando: por exemplo, o preço por unidade da olanzapina é em torno de 11 reais no Brasil e custa menos de alguns centavos no mercado internacional. Essa é a diferença de preço que nós temos e isso vale para outros medicamentos.

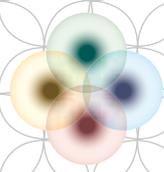
Bem, voltando um pouco ao tema específico: qual foi a vantagem que foi prometida para os países, por que eles aceitaram o Acordo Trips? Existiam algumas vantagens na época, era um estímulo à inovação e à transferência de tecnologia, mas mais recentemente diversos estudos têm questionado que o cumprimento desses objetivos não está sendo feito. E diante desse cenário todo existe alguma alternativa que pode ser feita para proteger a saúde pública? Sim, existe, desde a época de negociação do Acordo Trips já foram estabelecidas algumas medidas de proteção, que ficaram conhecidas na literatura internacional pelo termo “flexibilidades”, que podem ser usadas para proteger a saúde. Essas medidas permitem minimizar o efeito negativo dos direitos exclusivos do titular da patente.

É importante falar que essas medidas estão no Acordo Trips desde 1994, desde que o acordo foi negociado, porque já era evidente para os países que estavam em negociação que havia aí um potencial impacto negativo e um desbalanceamento entre direitos e deveres que estavam sendo assumidos por países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Então esse termo “flexibilidades” não é uma invenção que está surgindo agora, não é um

modismo, como eu vi algumas pessoas falando, em razão do discurso que a presidenta Dilma fez na ONU, recentemente, falando das flexibilidades. Isso já está previsto no Acordo Trips desde 1994. O principal artigo que trata dessa medida é o artigo 8º do Trips, que traz especificamente os princípios e diz que os países podem adotar medidas necessárias para proteger a saúde e a nutrição pública, e para promover o interesse público. Então, mais uma vez o Acordo Trips deixa um espaço para que os países possam definir internamente quais são essas medidas necessárias para a proteção da saúde e não só da saúde, mas também da nutrição e para a promoção do interesse público.

Logo, não há nenhuma restrição no Acordo Trips sobre quais medidas podem ser tomadas, não há uma lista exaustiva das medidas de proteção que podem ser adotadas, não há uma restrição de quais são as doenças, as patologias que podem ou não podem ser aplicadas a essa medida, apesar de muitos países tentarem fazer crer que o Acordo Trips só permite a adoção dessas flexibilidades para Aids, malária e tuberculose, mas não tem nenhuma restrição nesse sentido. O principal artigo que trata dessas exceções é o artigo 30, que fala em “Exceções aos Direitos Conferidos” e diz que “os membros poderão conceder exceções limitadas aos direitos exclusivos conferidos pela patente, desde que elas não conflitem de forma não razoável com sua exploração normal”. Também é um artigo bastante amplo, que deixa margem a políticas públicas nacionais que podem ser adotadas para a proteção da saúde.

Na pesquisa que foi realizada pelo GTPI, foram identificadas 11 medidas de proteção que podem ser adotadas e conseguimos verificar que, na legislação brasileira, algumas dessas medidas ficaram de fora, portanto ainda tem espaço para a gente avançar na proteção da saúde pública na nossa legislação. Eu falarei sobre as medidas de proteção que mais comumente aparecem na legislação de diversos países. A primeira delas é a importação paralela, que permite que terceiros possam importar um produto que foi legalmente colocado no mercado de outros países sem a autorização do titular da patente – como eu disse, a patente confere também ao titular o direito de impedir a importação do produto patenteado no país, então isso permitiria que pudéssemos importar os produtos de outros países onde eventualmente eles sejam comercializados a um preço mais baixo. Isso está no artigo 6 do Acordo Trips e, no caso do Brasil, isso



está previsto apenas em casos de emissão de licença compulsória – essa exigência não está no acordo, logo seria possível modificarmos a nossa lei para ter essa flexibilidade e oferecer mais proteção para a saúde pública. Existe um projeto de lei de 1999 para adotar essa medida que está em discussão no Congresso, mas infelizmente ele não tem andado muito por lá.

A segunda medida de proteção que se faz especialmente relevante de mencionar é a atuação do setor saúde nos processos de análise de pedidos de patente farmacêutica aqui no Brasil, conhecida como anuência prévia da Anvisa. Essa medida é muito importante porque traz para dentro da análise dos pedidos de patente farmacêutica a atuação de profissionais que são ligados ao Ministério da Saúde, que são profissionais da área de saúde, e isso têm feito, pela experiência brasileira, com que muitas patentes que seriam concedidas pelo INPI não o sejam, a partir de uma análise mais criteriosa de profissionais específicos da área da saúde. Essa medida é possível de ser adotada pelos princípios do Acordo Trips, na nossa legislação está no artigo 229c e, infelizmente, está tendo bastante discussão – no começo desse ano saiu um parecer da AGU que restringe muito a atuação da Anvisa nessa análise e a nossa avaliação é que esse parecer do AGU é ilegal e inexecutável. Inclusive foi publicado um artigo, no livro que foi publicado pelo CNJ, no qual discutimos um pouco mais a nossa interpretação em relação a esse parecer da AGU, e tem também uma ação civil pública que foi proposta aqui em Brasília, pelo Ministério Público Federal, questionando esse parecer.

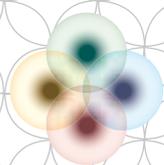
A interpretação dos requisitos de patenteabilidade de acordo com critérios estabelecidos em âmbito nacional também é uma das flexibilidades mais importantes. Como eu disse, o Acordo Trips só traz os requisitos de novidade e atividade emitida em aplicação industrial, mas não fala como esses critérios devem ser interpretados internamente; isso também é bastante importante na adoção de algumas medidas que podem ser de proteção para a saúde pública.

Outras medidas são: exceções à patenteabilidade; exceção bular, que permite que os fabricantes de medicamentos genéricos possam utilizar uma invenção patenteada para obter permissão para comercialização sem a permissão do titular da patente, ou seja, assim que a patente expira, eles já podem entrar com o medicamento no mercado;

uso experimental, que também permite que eles possam utilizar as invenções patenteadas em suas pesquisas, e isso é muito importante porque não impede o desenvolvimento das pesquisas mesmo com uma patente em vigor, e o uso público das patentes, que permite a exploração de um produto patenteado sem o consentimento do titular para uso público não comercial. Essa é uma das medidas que acreditamos que é muito importante e que tem sido pouco utilizada no Brasil e que permitiria, por exemplo, dentro das regras do Acordo Trips, que os produtos que sejam fornecidos gratuitamente no SUS pudessem ter um uso público não comercial e pudessem inclusive ser produzidos por laboratórios nacionais sem o consentimento do titular da patente, tendo em vista que seria um uso governamental e não comercial. E, também, porque seria distribuído no sistema público de saúde, gratuitamente, para toda a população.

Além dessas, também há a licença compulsória, que é bastante conhecida por todos, que é o outro uso sem autorização do titular – inclusive no Brasil ela pode ser adotada por interesse público e emergência nacional. Em 2007, houve a emissão da licença compulsória do Efavirenz. Existe também a oposição do pedido de patente, que possibilita que terceiros possam questionar um pedido de patente perante o escritório de patentes. E por fim, o período de transição – prazo para que países em desenvolvimento e menos desenvolvidos possam adequar sua legislação nacional para proteção da propriedade intelectual em áreas não protegidas anteriormente.

Portanto, para concluir, pelas regras do Acordo Trips nós poderíamos ter alterado a nossa legislação para conceder patentes a medicamentos somente em 2005, como fez a Índia, e usar todo esse período para o desenvolvimento da indústria nacional, mas o Brasil optou por alterar a lei em 1996. Embora essas flexibilidades estejam previstas na legislação brasileira e também sejam compatíveis com as regras internacionais, elas têm sido pouco utilizadas. Aproveitando a presença de alguns membros do Ministério da Saúde e do governo, gostaria de ressaltar que precisamos fazer mais uso dessas flexibilidades, elas estão previstas nas regras internacionais, elas também são previstas, em sua maioria, na legislação nacional, portanto elas são legítimas e existem diversas regulações da ONU, da OMC, da OMS dizendo que os países podem e devem fazer uso dessas medidas. Nós sabemos que existe pressão dos países desenvolvidos e também de



empresas para que não façamos uso dessas medidas, mas é importante que a pressão pela garantia do acesso da população a esses tratamentos seja mais forte do que a pressão comercial que vem dos países e das empresas. E precisamos ficar atentos para que essas medidas sejam de fato utilizadas, sempre que necessário, para a ampliação do acesso da população a tratamentos sujeitos a patentes. Agradeço a atenção. Obrigada.

Palestra 2: Legislação Brasileira sobre Patentes

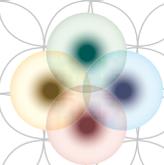
Palestrante: Cláudia Magjoli

Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI

Bom dia a todos. Inicialmente eu gostaria de agradecer à Anvisa pelo convite para falar um pouco sobre esse tema bastante polêmico e que ainda hoje está carente de muita discussão para regularização, não só na Anvisa, como também no próprio INPI. Bom, eu vou falar muito rapidamente de patentes, só para introduzir o assunto, porque apesar de estarmos em um momento em que patente é um tema bastante quente, vamos dizer assim, ainda é muito árido para a grande maioria das pessoas. O conceito de patente: é um título de propriedade, outorgada pelo estado, que descreve e reivindica uma invenção, conforme condições determinadas em lei. E qual é a função dessa patente? Conferir ao proprietário um direito limitado no tempo e no espaço para explorar essa invenção reivindicada. Então, como já foi falado, a patente de invenção tem uma vigência de 20 anos a partir da data de depósito do pedido de patente. Nossa lei [Lei 9279, de 14 de maio de 1996], no artigo 40, prevê que o prazo de vigência não será inferior a 10 anos para uma invenção, contado da data da sua concessão. Por que isso é bastante importante para a gente? O INPI hoje tem um backlog, ou seja, um atraso no exame e na concessão de patentes. Portanto, se demoramos muito para examinar um pedido de patente, ele pode cair nessa exceção do artigo 40, sendo que temos que ter uma preocupação muito grande em conceder patentes de boa qualidade e em tempo hábil para que ela realmente tenha uma duração de 20 anos da data de depósito. Um exemplo prático: se eu concedo uma patente hoje que foi depositada em 2000, nós estamos em 2011, ela vai ter um ano a mais porque ela foi concedida em 2011 e tem que ter uma vigência de 10 anos da data de concessão.

Bom, a patente permite que terceiros sejam excluídos de atos relativos à matéria protegida, o titular tem o direito de excluir terceiros sem o seu consentimento de produzir, usar, colocar à venda, importar e exportar o produto objeto da patente e processo ou produto obtido diretamente por processo patentado. Quais são as vantagens econômicas? A posição fortalecida no mercado, maiores possibilidade de retorno de investimento, possibilidade de vender ou licenciar a invenção - a patente realmente é o único instrumento legal de ação contra contrafatores. Além disso, a patente estimula a concorrência a desenvolver novas tecnologias ou aperfeiçoar as existentes. Então, se a gente usa o sistema de patentes de uma forma positiva, no momento em que eu faço o meu depósito do pedido de patente, a minha invenção tem que ser descrita e publicada e com isso pode haver desenvolvimento tecnológico em cima daquela informação que foi tornada pública. Em contrapartida, existirá a proteção por um tempo determinado a quem desenvolveu aquela invenção. O que acho muito importante frisar é que o INPI tem que conceder boas patentes, com suficiência descritiva, ou seja, que essa descrição da invenção seja uma descrição robusta, porque essa é a contrapartida para a sociedade, e que isso possa incentivar os nossos pesquisadores a utilizar essa tecnologia e desenvolver novas tecnologias a partir dela.

A legislação vigente é a Lei de Propriedade Industrial, Lei 9.279/96. Essa lei foi modificada pela lei 10.196, em 2001. Cabe destacar o artigo 229-C, que determina que a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá de prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Há também os tratados internacionais, como já foi falado anteriormente, os atos normativos e as resoluções. Hoje temos os atos normativos 127 e 128, de 1997 e uma diretriz de exame, também de 1997, para pedidos de patentes depositados após 31/12/94, da área de biotecnologia e farmacêutica. Estou frisando a data porque o INPI está passando por uma grande reforma em sua estrutura, tentando se informatizar para agilizar o exame, está aumentando o número de examinadores e também modificando procedimentos internos. Então eu acho importante frisar que esses dois atos normativos estão sendo revistos hoje, existe um grupo de estudo trabalhando em uma nova diretriz de exame de patentes, não só de patentes como um todo, mas também especificamente na área de biotecnologia. E isso é necessário, porque



essa tecnologia - se a gente pensar que a nossa lei é de 1996 e antes disso não eram concedidas patentes na área de fármacos e alimentos - é uma tecnologia nova. Para a área de patentes é também um assunto novo. E é algo muito dinâmico. Sem sombra de dúvidas, uma diretriz que foi feita em 1997 possui muitas determinações que hoje não são mais pertinentes.

Bom, eu vou falar rapidamente sobre matérias excluídas de proteção que são relacionadas à área de biotecnologia. Essas exclusões são baseadas no artigo 10 [Lei 9279], que define o que não se considera invenção em modelo de patenteabilidade, e também o artigo 18 [Lei 9279] que determina as matérias que não são patenteáveis. No artigo 10, o inciso VIII dispõe que “técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal” não são considerados invenções e o inciso XIX diz que “o todo ou parte de seres vivos e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou o germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais”, também não são considerados invenções. Isso está baseado nas exceções previstas no Acordo Trips. O que acontece? Ao mesmo tempo em que na área farmacêutica existe uma definição do quanto queremos proteger ou não, existe uma intenção, inclusive no Brasil, de ampliar os direitos de patente para essa outra área industrial que envolve a concessão de patentes para materiais encontrados na natureza, desde que isolados e purificados.

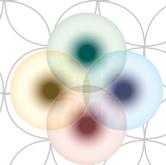
Existem projetos de lei tramitando no país com parecer positivo para essa alteração em nossa Lei de Propriedade Industrial a fim de que seja possível a concessão de patentes para esses materiais. Então é uma situação bastante controversa, existe uma parte do meio industrial brasileiro que tem interesse sim em proteger e diz que nós somos muito restritivos na hora de conceder patentes. É importante ressaltar que são posicionamentos políticos, a Marcela colocou bem, o Brasil internalizou o Acordo Trips em fase de “imediatamente”, o acordo foi assinado em dezembro de 1994 e a nossa lei é de maio de 1996. Pelo acordo, o Brasil teria, como país em desenvolvimento, 10 anos para se adaptar - a Índia usou todo esse tempo - e o Brasil resolveu internalizar imediatamente o Trips, abrindo ainda um período de transição que foi o pipeline. E hoje o INPI ainda paga por uma decisão que foi tomada pelo governo daquela época. Sobre a extensão de

pipeline, o INPI briga hoje fervorosamente para a não extensão dessas patentes e nós temos conseguido ganhar na justiça e essas patentes não podem ser mais estendidas.

Bom, em relação ao artigo 18, o inciso I determina que não é patenteável “o que for contra a moral, os bons costumes, a segurança, a ordem e a saúde pública” e o outro inciso que é bastante importante é o inciso III que proíbe o patenteamento sobre o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microrganismos transgênicos, que atenda aos três requisitos de patenteabilidade previstos no artigo 8º. É bastante importante também o parágrafo único do artigo 18, porque esse parágrafo define o que são microrganismos transgênicos. Para fins de propriedade industrial, no resto do mundo ou na grande maioria dos territórios, microrganismos transgênicos incluem as células isoladas de plantas e de animais. Na hora que foi feita a nossa lei, buscou-se claramente definir o que não seria passível de ser patenteado. Então, no Brasil, o legislador quis deixar claro que células de plantas ou animais não são microrganismos - é esse o entendimento.

Eu queria explicar como se dão as reivindicações de patentes. Nós temos duas categorias de reivindicações: as reivindicações de produtos, que chamamos de entidades físicas - pode ser um composto, uma composição, um aparelho, um dispositivo; e as reivindicações de atividades, que chamamos de processos, que podem ser métodos, usos, aplicações, etc. As reivindicações de produtos podem ser de um composto químico, que é normalmente definido em termos de sua estrutura. Ele pode ser um DNA, um RNA, uma proteína, desde que o composto químico esteja definido, pode ser concedida a patente. Entretanto, se esse composto for encontrado na natureza ou, mesmo que ele seja obtido sinteticamente, se tiver um correspondente de ocorrência natural, a patente não pode ser concedida, por força do Artigo 10, como vimos anteriormente. Portanto, mesmo que o composto seja sintetizável em laboratório, se ele for indistinguível do encontrado na natureza, atualmente a gente não concede proteção a essa matéria. Ou seja, é um entendimento bastante restritivo da nossa lei.

Quais são os tipos de reivindicações possíveis? Uma sequência de DNA caracterizada por ser a sequência - tem que ter a identificação realmente da sequência de DNA ou de RNA, desde que claramente ela não seja igual à natural, seja uma sequência

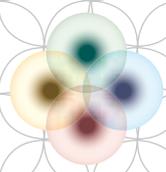


recombinante ou obtida por um vetor, etc. Ou uma proteína recombinante, que também terá que ser caracterizada pela sequência de aminoácidos dela. Essas reivindicações estão baseadas nos artigos 24 e 25, que tratam de suficiência descritiva - tem que haver dentro do pedido de patente a sequência que você está reivindicando. Alguns exemplos de reivindicações que não são aceitas: sequência de DNA caracterizada por codificar uma proteína X, proteína caracterizada por apresentar atividade Y, plasmídeo caracterizado por ser o pWn (designação dada pelo próprio inventor), pois nesse casos não há suficiência descritiva para a reivindicação. Quanto a reivindicações de composição – que são consideradas produtos – não devem ser definidas por apenas um componente, mas sim pelos seus constituintes, e o interessante disso é que você pode patentear composições contendo produtos naturais (o produto em si não é patenteável) desde que isso não seja uma única diluição. Os animais, plantas e suas partes não são passíveis de privilégios, nem os modificados geneticamente.

Sobre reivindicações de processo, seriam processos microbiológicos, enzimáticos ou extrativos para a obtenção de produtos biológicos e processos de isolamento ou purificação. Quanto aos processos de obtenção ou de modificação de seres vivos, como isso acontece? Quando se trata de microrganismos e plantas pode ocorrer, desde que não seja um processo essencialmente biológico. Toda a parte que se refere a células humanas e ao homem não é passível de reivindicação – por exemplo, clonagem humana, modificação do genoma humano e processos que utilizem embriões humanos para fins industriais ou comerciais não são patenteáveis. Isso está baseado na Diretriz de Exame que nós temos hoje no INPI e no Artigo 18, inciso I, que fala que não é patenteável o que for contra a moral e os bons costumes. Esses são casos que temos que repensar, tendo em vista a publicação da Lei de Biossegurança, em 2005, que permitiu, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de embriões humanos nas condições previstas em lei. Então, a minha opinião particular é que nós deveríamos rever a nossa diretriz de exame, ou fazer uma exceção àquilo que está previsto na Lei de Biossegurança. Nós instituímos um grupo de estudo no INPI para discutir essas questões. Como eu posso dizer que não posso conceder processos que utilizem embriões humanos para fins industriais ou comerciais, se a minha Lei de Biossegurança, em determinadas condições, permite a pesquisa e o desenvolvimento a partir desse material? Então, eu acho que teremos que abrir essa exceção também

para patentes – essa é minha opinião.

Gostaria de falar sobre suficiência descritiva em biotecnologia, já que o parágrafo único do Artigo 24 da Lei de Patentes determina que “no caso de material biológico que não possa ser descrito na forma do caput e que não estiver acessível ao público, o relatório será suplementado por depósito de material em instituição autorizada pelo INPI ou indicada em acordo internacional”. É como aqui o público está trabalhando com células-tronco, eu gostaria de destacar que, mesmo que as células per si não possam ser patenteadas, se elas irão virar um fármaco, essas células terão que estar depositadas para que possa ser gerado um pedido de patente. Ela não precisa ser protegida, mas se ela é intermediária para a obtenção de uma determinada invenção, ela deve ser depositada num centro depositário e hoje o Brasil ainda não possui esse centro. Existem várias autoridades credenciadas pelo Tratado de Budapeste, mas isso tem que ser feito previamente ao depósito do pedido de patente. Existe, também, uma regulação sobre a listagem de sequência, a Resolução 228/2009, que determina que ao fazer o depósito, o depositário deve fazer uma listagem de sequências biológicas na forma digital, com vistas à aferição da suficiência descritiva. Então, essas são condições para que você tenha a patente, principalmente na área de biotecnologia. Aqui, mostro os resultados de um trabalho realizado pelo INPI, pelo Cedin – Centro de Divulgação, Documentação e Informação Tecnológica, em 2010. Eu gostaria de destacar o gráfico que mostra a evolução do número de pedidos de patentes depositados por ano no Brasil, especificamente de células-tronco, e ressaltar que esse número vem crescendo. Foram contabilizados 178 pedidos de patentes nessa área, sendo que somente três foram depósitos nacionais. Existem algumas justificativas que poderiam ser elencadas para esse número baixo de depósitos nacionais. Em primeiro lugar, o fato de que a primeira legislação que temos nessa área, a Lei de Biossegurança, ser de 2005. Então até 2005 existia um cenário bastante indefinido no Brasil, o cenário de regulação surge em 2005 e os dados desse estudo são de pedidos depositados até 2005. Outra justificativa possível seria que o financiamento governamental para a área começou em 2005. Então, os dados desse estudo, sobre pedidos de depósitos nacionais, ainda não refletem esses inputs, tanto de legislação quanto de financiamento para o desenvolvimento de pesquisas no Brasil na área de terapias celulares. Eu espero que quando esse trabalho for refeito a gente tenha



um quadro bastante diferente.

Além disso, existe outro fator – a própria mentalidade do pesquisador brasileiro, que vem se modificando em termos de considerar patente como um mecanismo viável. Dos 178 pedidos que foram pesquisados no trabalho, a maioria são pedidos em andamento, 25% foram pedidos arquivados, normalmente por falta de pagamento, e nós tivemos só 3% dos pedidos indeferidos. Não houve, até a data do estudo, a concessão de uma patente na área. Só para vocês terem uma ideia, dos pedidos que estão em andamento, somente nove estão em exame, o restante está esperando. Por que isso? Existe um backlog grande dentro do INPI e apesar do backlog da Dirpa estar em torno de oito anos para exame, na área de biotecnologia ele está em torno de 10 anos. Portanto, o INPI está começando a examinar pedidos de patentes nessa área – biotecnologia é uma área complexa e existem outras leis e questões que interferem no nosso exame (Lei de Biossegurança, Cegen, acesso à biodiversidade).

Gostaria de falar sobre os tipos de reivindicações que foram encontradas nesses 178 pedidos. Por exemplo, compostos químicos aplicados às células-tronco, linhagens e populações de células-tronco, composições ou kits contendo células-tronco, métodos de produção, proliferação e cultivo, métodos de obtenção e isolamento de células-tronco, métodos de transplante e métodos relacionados às aplicações das células-tronco. Ou seja, muitos desses pedidos não podem ser patenteados com a legislação atual. Métodos relacionados às aplicações são métodos terapêuticos – não são considerados invenções. Métodos de transplantes são métodos operatórios que também estão incluídos nas exceções. O método de obtenção, no caso de uma célula embrionária, também não pode ser concedido. O que poderia ser patenteados? Bom, as células per si também não, nem as geneticamente modificadas por causa do Artigo 18. Agora, os mecanismos de obtenção, desde que não seja de células-tronco embrionárias, poderiam ser patenteados. Se isso for um medicamento ou um kit, isso seria passível de proteção.

Só para concluir, eu acabei de receber um e-mail da divisão que está analisando dois pedidos: “Cultivo livre de soro de células-tronco embrionárias de primatas” e “Método de produção de corpos embrioides a partir de células tronco embrioides de primatas”. E olhem só as perguntas que me são

feitas: eles pedem método de produção de corpos embrioides a partir de células-tronco embrionárias de primatas, cultivo livre de soro de células-tronco embrionárias de primatas, ou seja, primatas incluem humanos e eles não especificam se são células humanas no pedido. Fala de células embrionárias, mas não fala da destruição de embriões, mas para nós está implícito que pra ele conseguir essas culturas, em algum momento, ele teve que destruir embriões para fazer essa cultura. O que a gente faz com isso? Então, eu teria que restringir esse quadro reivindicatório e é isso que o examinador pode fazer. Claro que é preciso olhar o relatório descritivo com bastante cuidado, mas isso incide no Artigo 18, inciso I, que fala da moral e dos bons costumes, aí está a dúvida. O escritório europeu tem posições parecidas com essas e nós estamos montando um grupo de estudos para tentar fazer a nossa regulação interna, para decidirmos como o INPI tratará essa matéria.

Muito Obrigada.

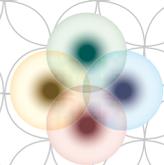
Palestra 3: Impacto da Concessão de Patentes para a Saúde

Palestrante: Reinaldo Felipe Nery Guimarães

Médico – Consultor independente

Bom dia a todos e todas. Meu tema é “Impacto da concessão de patentes para a área da saúde”. Minha exposição vai abordar esses cinco tópicos: uma abordagem conceitual de terapias celulares; depois três temas em torno do tema principal da minha palestra e vou terminar com uma proposta de regulação sanitária de estruturas biológicas complexas.

Do meu ponto de vista, as terapias celulares, como componente de um capítulo mais amplo, chamado medicina regenerativa, é, muito provavelmente, o novo paradigma do cuidado à saúde. Vai muito além de apenas um novo conjunto de técnicas e tecnologias da saúde. Se a gente for analisar a evolução histórica do cuidado à saúde, desde os séculos XVI e XVII, desde o Renascimento e a revolução científica do século XVII, o cuidado à saúde das pessoas evoluiu majoritariamente, hegemonicamente, no sentido intervencionista, no sentido, digamos, da introdução de mecanismos externos ao organismo na reparação de danos à saúde. Evidentemente que sempre houve paradigmas contra-hegemônicos



como a homeopatia, como a medicina natural e coisas assim. Mas claramente, eram ancilares, eram posturas, ideologias minoritárias frente a esse mainstream, a esse caminho mais real que foi o avanço da medicina nesses últimos cinco séculos. E o que aponta a medicina regenerativa e as terapias celulares é uma mudança radical do mecanismo, da fantasia do homem de 6 bilhões de dólares, do homem biônico, dos andróides, que são todos do paradigma intervencionista, para uma recuperação de um princípio hipocrático – do poder medicador da própria natureza. A diferença disto para os antigos paradigmas contra-hegemônicos é que a medicina regenerativa e as terapias celulares são, hoje, estabelecidas em um padrão científico em termos moleculares, em termos de alvos extremamente bem definidos, que nunca haviam sido determinados.

O que que a gente tem hoje estabelecido em terapia celular? A gente tem um conjunto muito grande de evidências experimentais em animais, algumas evidências clínicas derivadas de estudos Fase I e Fase II. Nós temos poucas evidências clínicas referentes a estudos de efetividade (Fase III) em procedimentos autólogos, poucas evidências sobre procedimentos alogênicos - material biológico de um indivíduo transplantado em outro indivíduo, algumas interrogações sobre o mecanismo de ação das células-tronco e insuficiente compreensão dos mecanismos finos de diferenciação celular. Mas de qualquer maneira, mesmo que ainda tenhamos muito pouco, ao menos as principais perguntas já estão sendo corretamente formuladas. E é isso que dá essa grande esperança nesse campo.

O nosso grande problema hoje é esse – o campo das células-tronco, principalmente no que se refere aos dilemas éticos, aos dilemas morais das terapias celulares. É a infinidade de práticas charlatãs que pululam pela internet, promessas das mais variadas origens; e não apenas nos países árabes ou países da América Latina, mas também nos Estados Unidos, na Europa e no Japão nós temos coisas dessa natureza.

Bom, qual é o contorno regulatório das terapias celulares? Todas as tecnologias de base científica, relativas ao cuidado à saúde, têm um contorno regulatório bastante complexo. No mínimo, temos três componentes de regulação para tudo que tenha ciência no cuidado à saúde. A gente tem uma regulação científica, que diz respeito especificamente à realização de trabalhos de pesquisa; a gente tem

uma regulação sanitária, que diz respeito tanto ao lado da pesquisa, quanto ao lado do mercado; e nós temos uma terceira regulação, que é uma regulação patentária, que exclusivamente se interessa pelo assunto do mercado. Gostaria que vocês fixassem essa noção. A regulação patentária se diferencia das outras porque o interesse dela é a regulação para uma organização do mercado, diferentemente da regulação sanitária, diferentemente da regulação científica. Mas além dessas três, a gente tem uma regulação ética. E essa regulação ética, que existe em todos os procedimentos, em todas as tecnologias de cuidado à saúde, aquelas nas quais incidem inovações de caráter radical, ela tem uma sobre-determinação clara em relação aos outros três níveis de avaliação. E este é o caso das terapias celulares e da medicina regenerativa, que são inovações radicais, e, nesse sentido, a regulação ética deve ou deveria sobre-determinar os três outros níveis de regulação. Eu fiz esse quadro, para mostrar um pouco as características relevantes das regulações científica, sanitária e patentária.

Primeiro, do ponto de vista do objetivo. A regulação científica, que é feita normalmente pelos pares, objetiva uma adequação conceitual e metodológica em relação ao projeto que está sendo regulado, quer dizer, o resultado esperado diz respeito à qualidade do produto, à publicação – em qual revista e assim por diante. E a dimensão atingida por esse tipo de avaliação diz respeito ao avanço do conhecimento e, o que é muito importante para os cientistas, a primazia é da descoberta. O objetivo da regulação sanitária é avaliar a segurança e a eficácia do produto. O resultado esperado é a proteção dos usuários potenciais daquele produto. E a dimensão atingida é o uso racional de produtos no mercado. Enquanto que na regulação patentária, o objetivo é a proteção comercial do produto, é a instituição de um monopólio temporário. O resultado esperado é a proteção dos direitos do fabricante, do monopolizado, e a dimensão atingida é, efetivamente, o monopólio temporário.

Então, eu queria começar a entrar no tema do patenteamento mostrando essas diferenças, nesse quadro regulatório bastante complexo, sem entrar ainda na questão de caráter ético. Essa diferença entre a regulação patentária e as outras duas naturezas regulatórias é que a regulação patentária diz respeito exclusivamente aos interesses privados, aos interesses do fabricante, ao contrário da regulação sanitária e da regulação científica. E me parece que seria importante, nós termos um balanço



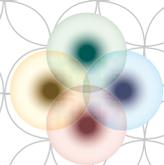
adequado entre a proteção dos interesses privados, como eventualmente o estímulo à inovação, e o interesse do público – a segurança, o acesso e todas essas outras questões que dizem respeito ao usuário, ao uso racional. Por isso que me pareceu muito ruim o parecer da Advocacia Geral da União (AGU) que restringiu o papel desta casa quanto à anuência prévia no exame de patentes relacionadas à saúde. A importância da anuência prévia vai muito além de considerações de ordem jurídico-formal, ela constitui o equilíbrio entre o interesse público e o interesse privado na questão da regulação e do patenteamento para a saúde.

Bom, dilemas morais e práticas de saúde. Hoje em dia, os principais dilemas morais na gestão e nas políticas de saúde dizem respeito a duas coisas. Primeiro, o crescimento de participação das tecnociências nas intervenções sobre a saúde humana. E segundo, a crescente tensão entre o acesso a ferramentas de proteção à saúde e os interesses comerciais. Esses dois aspectos cobrem praticamente todo o campo dos dilemas morais que exigem uma quantificação ética no campo do cuidado à saúde das pessoas. Como exemplos desses dois campos, o crescimento da participação das tecnociências, temos toda a questão dos transplantes de órgãos e da medicina regenerativa, que tem no mundo inteiro evocado debates de caráter ético que são extremamente importantes. E o outro aspecto, é a própria constituição de sistemas nacionais de revisão ética de pesquisa com seres humanos. No Brasil, há o sistema CEP/Conep [Comitês de Ética/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa], com regras cada vez mais restritivas visando à proteção dos sujeitos de pesquisa. E por outro lado temos exemplos da crescente tensão entre o acesso a ferramentas de proteção à saúde e interesses comerciais – a questão do direito à vida e a política de saúde que a gente pode resumir em um viés brasileiro sobre o conceito do que é integralidade em saúde, mas num conceito mais geral, em um plano global, devemos pensar sempre que os sistemas nacionais de saúde precisam definir, e é inevitável que seja assim, quem viverá e quem morrerá.

Do ponto de vista moral, essa é a questão central dos sistemas nacionais de saúde, porque não se pode dar tudo para todos. Então é preciso que os sistemas façam escolhas e essas escolhas definem, em última instância, quem vai viver e quem não vai viver. E isso estabelece dilemas morais importantes. E finalmente o outro exemplo dessa tensão, é a propriedade intelectual e o acesso a produtos da

área da saúde, no sentido de que, crescentemente, nós temos observado que interesses comerciais, por motivos que já foram colocados nas duas exposições exteriores, têm restringido o acesso a produtos de saúde por contingentes populacionais cada vez maiores. E a proteção da propriedade intelectual mediante patente, do ponto de vista econômico, protege o direito do inventor e regula a transferência tecnológica a terceiros. Isso é um fator positivo, na medida em que os dossiês são públicos, ou seja outros podem usufruir disso para posterior utilização. Além disso, a publicação de documentos de patentes propicia ganhos para inovações futuras. Então, é a partir disso tudo que se crê que patentes são elementos essenciais como estímulo à atividade de inovação. Mas também existem considerações do regime de proteção intelectual de patentes que dizem respeito à ética. Claramente, é um sistema cujo uso imoderado tende a inibir a inovação. Há evidências de que uma aplicação excessivamente liberal do regime de patentes para proteger propriedade intelectual, acaba por inibir a inovação ao invés de estimulá-la. Além do mais, o elemento central da inovação é a concorrência e o regime de patentes é o regime de monopólio, é preciso ter isto em mente.

Outro aspecto que me parece muito relevante, é que ele é um sistema que foi concebido, conforme Dra. Marcela mencionou, no final do século XIX. E ele foi concebido em uma conjuntura mundial onde não existia isso, que para nós é hoje extremamente comum, que é o mercado do consumo de massas. Em 1880, não existia na Europa um mercado de consumo de massas. Hoje, existe esse mercado e os produtos de saúde são produtos que estão nesse mercado. Esta talvez seja a raiz da maior parte dos problemas éticos da proteção da propriedade intelectual pelo regime de patentes. Além disso, ele não me parece ser um sistema próprio para bens cuja restrição atinge direitos fundamentais. O outro setor industrial do mundo que tem uma importância tão grande quanto à saúde na questão patentária é o setor de tecnologias da informação. É uma pancadaria tão grande quanto à que existe no sistema de saúde. No entanto, eu posso ter uma TV de 42 polegadas, uma TV de 10 polegadas, uma TV velha, uma TV nova; eu posso ter um iPad, eu posso ter um computador jurássico – são produtos na área de tecnologia de informação - o acesso dos usuários àqueles produtos é muito mais elástico. Com medicamentos, eu não tenho isso ou, se tenho, é em uma faixa extremamente estreita. Se eu não tenho acesso ao medicamento



A, eu posso ter acesso ao medicamento mais antigo B? Mas é completamente diferente do leque, da elasticidade que existe nos produtos de outros setores industriais. Então, a questão dos produtos de saúde, particularmente medicamentos, coloca em jogo o direito à vida, que é um direito fundamental, que é um direito da cidadania e que é um direito previsto na constituição brasileira e isso se choca cada vez mais com o regime de proteção intelectual por patentes. E, finalmente, um sistema que lida exclusivamente com o direito do capital, não leva em conta os direitos da cidadania – o regime de patentes não leva em conta esses direitos. Por isso que a anuência prévia equilibrava essa questão e esse parecer da AGU, em minha opinião, a desequilibra equivocadamente.

“Dilemas da Indústria Farmacêutica e Respostas Apresentadas”. A indústria farmacêutica mundial vive uma crise muito grave. E, provavelmente, esse seja o maior problema no âmbito dessa questão. Essa linha representa o lançamento de novos produtos farmacêuticos nos EUA, de 1963 a 2008. É possível observar que a partir da primeira metade da década de 90, essa linha começa a cair. A cada ano que passa, o FDA licencia, registra menos medicamentos novos nos EUA. E esta outra linha são os custos do lançamento de medicamentos, principalmente, os custos com ensaios clínicos. Então este é o dilema que tem hoje a indústria farmacêutica mundial. Qual é a resposta a esse problema? São as medidas Trips-plus; são as medidas de estreitamento da margem de se contornar o regime de patentes, da defesa da propriedade intelectual. É a intensificação da utilização de patentes e o estreitamento da utilização das flexibilidades do Acordo Trips. Esse Trips-plus, que eu aprendi outro dia, chamado de maximalismo patentário, eu gostei dessa definição, ele essencialmente trabalha com:

1º. Todas as decisões, inclusive a Trips, no âmbito da OMC, se eram multilaterais, elas estão passando a fazer parte de acordos comerciais bilaterais. Nesse momento, o Brasil está negociando um acordo bilateral com a União Europeia. Um dos pontos que a União Europeia quer propor ao Brasil é a adoção de medidas Trips-plus. Além das coisas de agricultura, de indústria, de abertura comercial, de fechamento, de proteção, medidas Trips-plus.

2º. Restrição da circulação de bens que não são patenteados nem na origem e nem no destino. Isso aconteceu há uns dois, três anos atrás, o Brasil e a Índia reagiram na OMC, a União Europeia disse

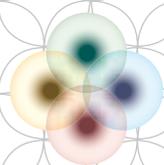
que iria mudar, mas até agora não mudou e a Índia ficou fora de um acordo bilateral. Era um princípio ativo de um medicamento que seria exportado da Índia para o Brasil, a carga foi apreendida no aeroporto da Holanda sob a acusação de ser patenteada na Holanda. Ela não iria pra Holanda, ela não é patenteada nem na Índia, nem no Brasil. Mas na Holanda se fez a apreensão dessa carga com base em medidas desse maximalismo patentário.

3º. A criminalização de produtos. A OMS tinha uma antiga definição para produto falsificado. De uns cinco ou seis anos para cá, se estabeleceu uma nova forma de tratar esses produtos: a forma não é mais a falsificação, é a contrafação. Bem, produto falsificado diz respeito ao produto que não tem no seu interior aquilo que ele diz que tem, que não tem no rótulo sua verdadeira composição ou que os produtos que o compõe são de qualidade abaixo do limite que seria tolerável. Agora, nessa nova definição Trips-plus, a contrafação, além disso, inclui a questão dos genéricos, inclui a questão da patente. Isso é criminalização da falsificação de produtos e é uma medida Trips-plus.

4º. A ampliação dos períodos de monopólio. Eu gostei de ver a exposição do INPI porque eu acho que realmente esse Instituto está fazendo agora um esforço para diminuir o atraso na análise dos processos de patente. O atraso protege quem deposita a patente, quem depositou a patente está protegido. E se a patente demora dez, quinze anos para ser concedida, ela demora mais dez anos. Se o backlog protegesse o usuário, não tinha backlog. Então, essa questão da ampliação dos períodos de monopólio tem uma medida de Trips-plus.

5. O afrouxamento dos critérios para patenteamento. A ideia básica da patente, da novidade, da inventividade e da aplicabilidade, isto está sendo cada vez mais relativizado para o patenteador. Eu gosto muito do Amos Oz, um intelectual israelense. Ano passado, falando sobre a política externa do governo de Israel, ele disse a seguinte frase: “o que não pode ser feito pela força, pode ser alcançado ainda com mais força”. Eu o parodiei para patentes, ou seja, o que não se conseguiu com patentes, que é resolver o problema do acesso, acham que será conseguido com mais patente (Trips-plus). O que é uma contradição do meu ponto de vista.

Bem, há dois meses, em agosto, houve um grande encontro nos EUA com cerca de 180 pessoas de 32 países que lançaram uma declaração de propriedade



intelectual e interesse público. Eu recomendo fortemente que vocês leiam essa declaração. Exatamente no sentido de fazer com que a necessária proteção da propriedade intelectual, mesmo que no regime de patentes, atenda aos interesses não somente do capital, mas também atenda aos interesses dos cidadãos, dos usuários. E eles trabalham muito com tecnologia de informação nesse relatório final, mas no caso da saúde ainda é muito mais importante.

Eu fico tranquilo em relação ao governo brasileiro, pois a presidenta Dilma explicitou a posição do governo e eu a interpretei como uma posição em relação às medidas Trips-plus. O governo do presidente Lula não abriu essa questão Trips-plus e a presidenta Dilma continua nessa posição similar de não aceitar Trips-plus. E o mundo de 1996, o mundo da nossa lei de propriedade intelectual, era um diferente do mundo de hoje. O mundo de hoje não é mais o mundo do G-7, nós temos outro mundo, outro mundo é possível como dizem no Fórum Social Mundial, “Yes, we can” como disse um dia Barack Obama. Então, essa crise é uma oportunidade para a gente afirmar uma nova perspectiva em termos de proteção da propriedade intelectual e dizer não ao Trips-plus.

E, para finalizar, essa questão da regulação sanitária de estruturas complexas. Eu ainda estava no Ministério da Saúde quando assisti com enorme respeito e alegria, o esforço desta casa para encontrar uma maneira de fazer a regulação sanitária para os medicamentos biológicos. Ainda não é uma solução acabada, já foi publicada uma RDC, mas eu acredito que a Anvisa continua trabalhando nessa questão da regulamentação dos medicamentos biológicos, que são, em sua maioria, macromoléculas. Dificuldade essa que decorre da complexidade da molécula, o peso molecular é enorme, o que faz com que muitas tecnologias utilizadas para comparar moléculas relativamente pequenas apresentem dificuldades. Eu fico pensando, quando a gente passa para uma célula inteira, a armadilha que pode ser para esta casa, que é uma casa que eu admiro profundamente, vestir o paletó de querer fazer uma regulação sanitária de produtos, como é feito com facilidade para medicamentos e com certa dificuldade para medicamentos biológicos. É possível fazer milhões de cópias de uma proteína dentro de uma célula, mas é difícil garantir que uma macromolécula seja exatamente igual à outra. Agora, para uma célula, a regulação sanitária terá que trabalhar com processos muito mais do que com produtos. Acho que pode ser uma aventura intelectualmente fascinante

encontrar uma regra para a regulação de produto de células, mas isso pode ser um prejuízo enorme para o desenvolvimento científico e tecnológico do Brasil.

Muito Obrigado.

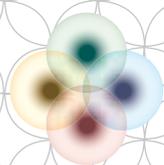
Palestra 4: Desenvolvimento de produtos baseados em células e tecidos humanos com o foco na obtenção de patentes

Palestrante: Stevens Rehen

Professor da UFRJ e Diretor do Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias – Lance

Bom dia a todos. Inicialmente gostaria de agradecer o convite da Anvisa. Bem, o tema que me foi proposto é o desenvolvimento de produtos baseados em células e tecidos humanos com o foco na obtenção de patentes. O que tentarei compartilhar com vocês é um pouco da minha experiência frente ao Lance, ligado ao Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ e à Rede Nacional de Terapia Celular (RNTC). A missão do Lance é “Ser referência na pesquisa com células-tronco pluripotentes no Brasil e no mundo, com excelência acadêmica, desenvolvimento de tecnologia nacional, formação de recursos humanos, produção de insumos realizando a integração básica clínica”. A meta do laboratório é produzir em larga escala células-tronco embrionárias e células de pluripotência induzida (iPSCs), meios de cultura e reagentes para distribuição a grupos que realizam pesquisa, testes pré-clínicos e futuramente testes clínicos no país. E acho que dentro da proposta do laboratório, nós estamos conseguindo realizar isso.

Temos aqui uma lista com quatro linhas de pesquisa nas quais estamos investindo. A primeira delas é relacionada com a modelagem de distúrbios mentais a partir de células reprogramadas. E no caso da esquizofrenia, os gastos para o SUS giram em torno de R\$ 3 bilhões ao ano. Também desenvolvemos um procedimento de cultivo em grande quantidade de células-tronco, o que é crucial, essencial para a futura aplicação terapêutica dessas células. Desenvolvemos também um novo produto, o primeiro produto brasileiro produzido na área de terapia celular, um meio de cultura já licenciado na Europa e Estados Unidos. E criamos um software para agilizar a análise das imagens de células-tronco obtidas em microscópio. Esses insumos vêm sendo distribuídos



para cinco estados do Brasil, contemplando 18 laboratórios que receberam células ou reagentes produzidos pelo laboratório. Nesse mesmo período realizamos capacitação técnica e treinamento de pessoal, totalizando 22 pesquisadores treinados no nosso laboratório, provenientes de 7 estados e 15 laboratórios de três regiões do país. Capacitamos também três estudantes de outros países: Sérvia, Eslovênia e México. Aproveito para apresentar também os nossos parceiros, que são o Ministério da Saúde e o Decit e o apoio financeiro do BNDES e da Finep.

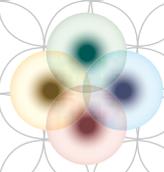
No Lance, o projeto dos CTCs tem vigência de três anos, o que é um período curto de tempo para atrair investimentos para a área de terapia celular no país. A partir desse comentário irei construir o restante de minha apresentação. Anteontem fiz uma pesquisa utilizando a ferramenta de patentes do Google. Há, pelo menos, 27.500 patentes sobre o tema células-tronco embrionárias no mundo. Trata-se, portanto, de área aquecida, com muitas patentes desenvolvidas. Uma das primeiras patentes dessa área é justamente de James A. Thomson, que caracteriza as células-tronco embrionárias de primatas. Já no Brasil, existem diretrizes sobre pedidos de patentes nas áreas de biotecnologia e farmacêutica que impossibilitam o patenteamento de células naturais, isoladas ou manipuladas de seres humanos, ou seja, células animais ou vegetais, diferenciadas ou não.

Especificamente sobre o Lance, da UFRJ, irei apresentar o que estamos fazendo no que diz respeito à nossa missão original e como essa missão entra em conflito com as diretrizes atuais dos pedidos de patente no Brasil. Um de nossos primeiros trabalhos descrevia o escalonamento na produção de células-tronco. O procedimento que nós desenvolvemos partia do pressuposto de que ao invés de cultivar células em centenas e centenas de placas, nós cultivamos essas mesmas células dentro de spinners, frascos agitados que funcionam como protótipo de biorreator, contendo microcarregadores aos quais as células se aderem. É possível comparar o rendimento de cada sistema para a produção de 150.000 milhões de células por exemplo. No cultivo tradicional, em placas de cultura, gastam-se 150 placas descartáveis, que custam R\$ 200,00, nove litros de meios (R\$700,00) e demora-se trinta dias para atingir esse total de células. Enquanto que pelo novo procedimento, utiliza-se um spinner, que é reutilizável, 180 mL de meio de cultura (R\$ 150,00) e leva-se apenas 6 dias para atingir o montante de

150.000 milhões de células. Nós publicamos esse trabalho em 2009 e um segundo trabalho em 2010 sobre o mesmo tema. Esses dois trabalhos estavam entre os primeiros sobre o tema publicados no mundo aplicando essa tecnologia para o cultivo de células-tronco embrionárias. Curiosamente, descobrimos que há duas patentes concedidas nos EUA, uma para produção em larga escala e outra para a produção via microcarregadores, justamente o que a gente desenvolveu no país ao mesmo tempo ou antes desses colegas do exterior. Essa situação exemplifica a capacidade que temos de inovar nessa área, mesmo com as dificuldades, podemos nos tornar atraentes aos investidores, já que há a possibilidade de patentear esse procedimento. E pelos artigos que foram mostrados a vocês, verifica-se que desenvolvemos o método, se não antes, no mínimo ao mesmo tempo em que os grupos do exterior.

O próximo slide ilustra outra inovação feita no laboratório. Um dos problemas ou desafios para se trabalhar com células-tronco embrionárias ou iPS está na possibilidade de formação de teratomas. Neste slide notem que o camundongo, à esquerda, recebeu células-embrionárias sem pré-tratamento em sua pata esquerda, enquanto a pata direita recebeu células-embrionárias com pré-tratamento que nós desenvolvemos no laboratório. Pela imagem vocês podem ver que só houve formação de teratomas no lado esquerdo e não do lado direito, o que demonstra que o pré-tratamento previne a formação de teratomas. Mostramos o resultado para agência de inovação da UFRJ e mais uma vez os colegas nos informaram que, infelizmente, não seria possível patentear esse processo.

No próximo slide, apresento um sistema para identificação de novos medicamentos desenvolvido no laboratório. Esse procedimento tem um potencial imenso para identificar novos medicamentos que venham a ser aplicados à esquizofrenia. No Brasil, há pelo menos dois milhões de pessoas com esquizofrenia. Então, é um procedimento interessante, procedimento que atrai investidores, mas que, infelizmente, nós não temos condições de patentear no país devido às diretrizes da nossa lei. Cada vez que eu ou algum colega vamos à agência de inovação, recebemos uma cópia das diretrizes explicando que não é possível patentear o que estamos desenvolvendo no laboratório. O que, do meu ponto de vista, é um pouco paradoxal tendo, em vista a própria missão do laboratório e também a janela de oportunidades que está aberta – em três anos gerar



conhecimento, inovação para que a médio e longo prazos nos tornemos autossustentáveis. Mas para isso acontecer é preciso que nos tornemos atraentes. E a única forma de nos tornarmos atraentes, pelo menos para a iniciativa privada, é através da garantia de que essa inovação pode ser apresentada sob a forma de patente e/ou produtos.

No próximo slide, apresento um estudo de 2000 publicado na revista *New England Journal of Medicine*. Nos EUA, 75% dos testes clínicos são realizados por empresas privadas, já que esses estudos são extremamente caros e complexos. O que demonstra a importância de se atrair investimentos para essa área – para iniciativas não governamentais.

Como último exemplo de inovações desenvolvidas no laboratório, vou falar sobre o “meio de cultura”. Esse meio foi desenvolvido em parceria com a Universidade da Califórnia e é um produto ideal para a produção de células-tronco embrionárias ou iPSCs, livre de componentes animais, o que permite, eventualmente, o transplante dessas células para seres humanos por conta das condições do meio. Além disso, tem maior rendimento quando comparado aos meios comerciais disponíveis. Esse meio foi desenvolvido no Brasil, por dificuldades da exportação de células, foi para os EUA para ser validado, testado em outras linhagens e otimizado por um estudante brasileiro que lá ficou por oito meses. Tivemos então que firmar um acordo com a Universidade da Califórnia para que esse meio pudesse ser apresentado a empresas. Tal acordo permitiu uma agilidade maior na apresentação às empresas interessadas. Esse meio está disponível para os integrantes da rede e para os laboratórios brasileiros e quando 20 laboratórios adquirirem o nosso meio (30L/ano), ao invés dos similares importados, haverá uma economia aos cofres públicos estimada em, no mínimo, R\$ 2 milhões de reais por ano.

Gostaria de falar também sobre os desafios atuais. Nós temos produção em grande escala feita no Brasil, temos o meio de cultura feito no Brasil, estamos tentando combinar os dois. Nossos resultados, até o momento, são muito bons. Só que esses procedimentos não são patenteáveis aqui, o que nos torna menos competitivos, menos atraentes para os investidores a médio e longo prazo. É bem significativa a economia que nós conseguimos fazer com esse meio de cultura – com o meio tradicional gastam-se em torno de 30 dólares para produzir 1 milhão de células; com o nosso meio gastam-se

cerca de 14 dólares.

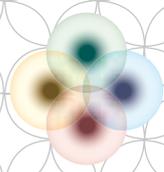
Bem, em minha opinião, o desenvolvimento de produtos baseados em células e tecidos humanos com o foco de obtenção de patentes é igual a criar estratégias para atrair investimentos para a área de terapia celular no Brasil.

Para finalizar, apresento uma sugestão sobre como agilizar a geração de patentes em terapia celular. Primeiro, solucionar as dificuldades de importação de perecíveis e descartáveis para subsidiar a inovação relacionada às terapias celulares. Destaco três iniciativas: priorizar uma maior participação dos técnicos nos processos de estruturação, representação das classes e entidades; obter mais agilidade no processo de registro, análise e liberação e aumentar a qualidade no recebimento e armazenamento temporário dos insumos. Além disso, acho que é imprescindível estimular o empreendedorismo na área, estimular os entes privados a participarem da inovação em terapia celular; dar estímulo à produção interna e à exportação de produtos e processos; desenvolver políticas estruturantes de apoio financeiro; induzir demanda e promover estratificação de tributos para micro e pequenas empresas. Enfim, proponho o delineamento da cadeia produtiva para as terapias celulares na qual todas as agências e órgãos atuem com maior cumplicidade e interatividade com o objetivo de custear o desenvolvimento das terapias celulares no Brasil.

Gostaria de agradecer aos colaboradores pelo convite para participar desse evento. Obrigado.

Debate

Simone: Gostaria de convidar os palestrantes à mesa para participar do debate. Pela organização, eu tenho 10 minutos para falar. Eu gostaria só de colocar aqui uma questão, de iniciativa da GGSTO: a de ouvir os nossos convidados, cada um representando seu setor, o que é naturalmente um ganho, acho que isso enriquece muito o nosso debate. Vimos pelas apresentações que cada um tem um desafio específico e aqui é o momento adequado de colocarmos todas as dificuldades, porque temos o mesmo objetivo: o de fazer o Brasil crescer, cada um em sua especialidade. E nesse ponto eu gostaria de colocar que, tanto eu quanto a Claudia, como servidoras, estamos com um dever árduo de adequar todas as posições de governo e fazer com que as nossas instituições funcionem



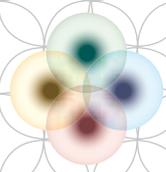
de forma harmônica para garantir que todo o desenvolvimento do Brasil, não só o de terapia celular, mas de toda a área da saúde, para que possamos garantir que a população tenha acesso a todas essas tecnologias, a todas as informações necessárias. Eu gostaria mais uma vez de agradecer-lhes, pois todos os nossos convidados estão, cada um no seu âmbito, trabalhando arduamente para que isso aconteça, para que a gente consiga garantir o máximo para toda a nossa população. Agora eu gostaria de abrir para o debate ou para as perguntas de nossos convidados.

Interventor 1: Gostaria de parabenizar a todos pela apresentação. Queria que o Dr. Reinaldo fizesse um comentário, pois acho extremamente pertinente os pontos, as preocupações do balanço entre os interesses comerciais, privados X públicos, pois eu acho que a palestra do Stevens foi caricatural no sentido de que não nós podemos mais ficar correndo “atrás do rabo em volta da mesa”, nós precisamos achar uma solução que resolva a urgência da necessidade da regulação, regulamentação, de resolver a questão das patentes, ao mesmo tempo em que a gente contemple as preocupações do equilíbrio entre o público e privado. Nós não podemos mais ficar sentados nesta casa discutindo o parecer da AGU e o que é bom ou não, se não partirmos para uma solução mais imediata, mais e mais vezes nós vamos ver um descompasso. O nosso desenvolvimento científico-tecnológico não virá sem a presença do setor privado e as nossas preocupações são ter uma lei que seja a melhor possível, ter um arcabouço que seja o melhor possível. Um dos dilemas que eu vejo no setor privado é exatamente a dificuldade que a gente tem de quebrar esse ciclo que não é virtuoso, de como conciliar nosso atraso no sentido de ter um parque tecnológico ou o domínio de tecnologias que nos permitam um maior desenvolvimento de tecnologias na área farmacêutica.

Simone: Eu gostaria de comentar a fala do nosso colega; na verdade, isso realmente ocorre e a gente tem que pensar em um equilíbrio entre as forças e isso tem sido um desafio enorme porque é como se existissem diversos governos dentro de um só. Então eu acho que o mais importante nesse momento seria decidir qual o rumo que se espera que se tome no Brasil. Por que será que uma política mais restritiva em relação a patentes vai realmente fomentar a inovação? Como o Dr. Stevens falou, a gente tem capital humano para trabalhar, embora o recurso do governo seja finito, então temos que

trabalhar juntos. Na verdade, é nisso que eu não talvez não tenha sido muito feliz na minha primeira fala: o que eu acho que é relevante aqui nesse fórum é que nós precisamos de todos trabalhando juntos na mesma direção, isso é, a Anvisa, o INPI, todos os nossos consultores, nossos amigos do setor saúde, o setor privado, estão todos tentando garantir que o Brasil evolua, porque nós temos dinheiro, nós temos capital humano, nós temos disposição para isso. Nesse momento está acontecendo um GT, que é um grupo de discussão para resolver a questão do parecer da AGU, e qual é a expectativa do governo para isso? Se teremos uma diretriz única de exame, se vamos ter direito a nosso olhar dentro das patentes, se vamos nos restringir à parte de registro. O que vai acontecer nesse âmbito? Na verdade, isso é apenas uma parte do problema, o que nós vimos em cada fala é que todo mundo tem o seu problema para resolver e se os problemas forem resolvidos de forma isolada, cada um no seu lado, a gente não vai conseguir ir para frente, infelizmente. Eu gostaria de ter uma solução para isso, mas eu não tenho.

Interventor 2: Na verdade, tenho umas duas ou três questões para comentar. Recentemente eu viajei num voo para o sul com um senhor que me disse que atuou na elaboração da Lei de patentes e ele disse que, quando o Brasil quebrou a patente dos antivirais, na verdade não foi divulgado corretamente que a empresa detentora daquela patente continuaria recebendo os royalties relativos ao produto e que isso não foi colocado na mídia, ficando aquela ideia de que existia um abuso de se apropriar do bem dessa instituição sem retribuição, o que não foi verdadeiro. Então eu queria me certificar se realmente isso faz parte da Lei e o porquê dessa omissão de informações da mídia. A outra questão que eu queria colocar é a questão da inovação: na época em que eu trabalhava na área de fiscalização de propagandas, eu li dentro de uma pesquisa sobre o que é realmente inovação para obter patente, que praticamente em torno de 10% eram produtos originais, o restante eram moléculas pré-existentes. Num congresso da Abrasco, uma professora aposentada da UERJ, também colocou a questão relacionada ao nosso desconhecimento quando concedemos patentes. Em função da nossa falta de conhecimento, a gente acaba mergulhando numa proposta e concedendo uma patente como um produto original, porque nós temos uma assimetria de conhecimento em relação aos fabricantes. Quando se discutia esse tema no congresso, mencionou-se a questão das terapias



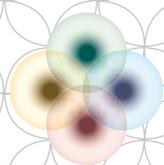
celulares. Surpreendeu-me a fala do colega sobre a tentativa de patentes que não foram concedidas. Então fica uma questão: até onde nós temos, como reguladores ou como INPI, o conhecimento nesse campo para poder fazer um trabalho correto.

Interventor 3: Eu queria voltar um pouco nesse tema de patentes e focar um pouco na questão que o Stevens colocou, sobre o financiamento que a rede e o CTC têm de três anos e se há uma expectativa de que isso se torne autossustentável. Nós temos algumas contradições com relação a isso, quer dizer, existe todo o discurso do Ministério da Saúde sobre o complexo industrial da saúde e eu entendo que o complexo industrial da saúde não está visando fortalecer a “big farma” multinacional, mas tentando fortalecer a “big farma” nacional. No Brasil, em termos de terapia celular e células-tronco, acredito que temos apenas duas empresas capazes de fazer alguma coisa, que são empresas que eu classificaria como microempresas. Então eu acho que nós vivemos essa contradição, que tem sido percebida pelo Ministério da Saúde, se levarmos em consideração os investimentos bastante vultosos que o Ministério fez nesse campo em comparação com outras áreas no país. No entanto, eu diria que a dificuldade do Stevens não é uma dificuldade de público x privado, eu acho que a colocação não passa por aí, me desculpe. A colocação relaciona-se ao fato de não termos instrumentos para inovação nas universidades brasileiras. E a fonte de inovação, seja no Brasil seja nos Estados Unidos, em grande parte, principalmente nos campos de fronteira de conhecimento está nas universidades. E o problema principal é que as agências financeiras (BNDES e Finep) falam muito de inovação e nós temos escritórios de inovação das universidades que são pífios. É muito difícil competir com uma estrutura como a dos Estados Unidos, onde em um escritório de inovação, por exemplo, a UCSD, há diversos especialistas focados em biotecnologia, lá onde foi patenteado o meio que o Stevens produziu. Enquanto que na UFRJ, que tem quatro pessoas, nenhuma das quais entende nada de biotecnologia e que são obrigados a cuidar de assuntos que vão desde um trem de levitação, até patentear um meio definido de cultivo de células. Eu acho que esse é o principal problema que a gente teve. Inclusive gostaria que a colega do INPI comentasse por que todas as negativas de patente que o Stevens referenciou estão relacionadas a células que não podem ser patenteadas pela legislação brasileira, sendo que o processo poderia ser patenteado, de forma que eu também não entendi por que ele

não patenteia o processo. Por fim, eu gostaria de unir uma observação à fala final do Reinaldo sobre a questão de regulação de células e dizer que, do ponto de vista da Rede Nacional de Terapia Celular, é uma opinião unânime de que precisamos regular os processos. Contudo, regular células eu acho uma missão praticamente impossível. Eu gostaria de ouvir um pouco mais os colegas da Anvisa a esse respeito.

Interventor 1: Só um comentário sobre o que o Antônio disse, talvez eu não tenha sido muito claro, mas as coisas não são excludentes. Eu não acho que no caso do Stevens é uma questão do público contra o privado, eu concordo em gênero número e grau. Ele estava tentando patentear um meio de cultura e era uma questão da via de patentes. O que eu estou tentando estimular é a discussão no âmbito geral, conceitual: como nós vamos romper a dificuldade de ter um processo de inovação eficiente em paralelo a uma discussão mais ampla sobre a Lei de patentes e como proteger moléculas, macromoléculas. Eu também queria concordar em gênero, número e grau com a seguinte questão: se a gente for entrar na seara de proteger célula, nós vamos ficar até o final do século sem sair dessa sala. Mas as coisas não são excludentes, o caso do Stevens me surpreende porque, no meu entender, era uma substância com composição química definida, não era célula nem derivado de célula.

Reinaldo: Bom, um matemático francês Henri Poincaré dizia que os problemas devem ser simplificados, mas nunca além do que eles permitem, coisa de matemático. Eu quero dizer o seguinte: haver é necessário haver um sistema de proteção da propriedade intelectual, no entanto, eu acredito que o sistema que existe, particularmente em temas que dizem respeito a mercados inelásticos ou pouco elásticos de massa, é profundamente injusto e inadequado. Acho que ele persiste porque não se tem nada para colocar no lugar, é um pouco como acontece em “Wall Street”: as pessoas vão lá, protestam, protestam, mas não tem o que colocar no lugar, então aquilo continua. Esse é meu ponto com relação à questão de patentes. Eu acredito que é inadmissível compactuarmos com medidas Trips-plus. Eu acho que o INPI não tem feito uma política ativa de resistência a medidas Trips-plus, quem tem feito isso é o GIPI, que não tem suas deliberações levadas em conta pelo Instituto Nacional de Propriedade Intelectual, como deveriam. O Stevens apresentou dois problemas, um problema é que ele não conseguiu a patente,



e aí, com aquelas observações que foram feitas, porque não foi patenteado o processo? Deve ter sido uma dificuldade com a formulação do dossiê de entrada no INPI. Mas quanto ao outro problema – que eu considero muito mais grave e que me entristeceu muito, embora inevitável –, acho que o Stevens tomou a decisão correta, na medida em que ele se viu num beco sem saída, nenhuma crítica a ele. Mas a questão não dependeu nada de patente, dependeu da dificuldade de importação de coisas que ele falou ali, é outro capítulo. Isso fez com que a maior parte de algo essencialmente brasileiro, o meio criado pelo Lance, vá hoje para a universidade da Califórnia, em San Diego.

Hoje eu tenho absoluta convicção e quem acompanhou a constituição da Rede Nacional de Terapia Celular sabe disso, que se não tivermos empresas privadas trabalhando com patentes, nós vamos bater no muro. Não são os laboratórios da rede que vão patentear as coisas não. São as empresas, pois em sistemas de inovação maduros, quem patenteia é a empresa, não é a universidade, estou convicto disso. O que eu acho é que o regime de patentes para remédios e produtos para a saúde é ruim, é desequilibrado. Acho que o estatuto da anuência prévia ajuda a equilibrar isso. Se ele desaparecer, vai-se aprofundar o desequilíbrio. E acho que o regime de patentes tem que ser usado com moderação. Não houve licenciamento compulsório de antirretrovirais, houve ameaças nos anos 2000 e 2001 que não foram concretizadas. O único licenciamento compulsório que houve no Brasil ocorreu em 2007, quando o então ministro Temporão propôs ao presidente Lula o licenciamento do Efavirenz, que era propriedade da empresa Merck, e isso foi feito. Eu não me recordo que se escondeu o pagamento de “royalties”, isso é obrigatório pela regra e, se eu não me engano, foi de 2% e não acho que houve essa “omissão”, é possível que não se tenha dado destaque na mídia na época. Outra questão que você levantou, o caso de inovações radicais e incrementais, é claro que há uma hierarquia.

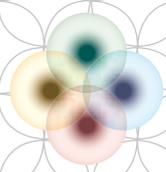
O campo das terapias celulares, da medicina regenerativa é cheio de lugar para inovações radicais, é muito valioso e importante. Agora, o único sistema de inovação nacional que se constituiu com base essencialmente em inovações radicais foi o norte-americano e possivelmente o alemão. Todos os outros, japonês, coreanos, orientais se constituíram de trás para frente nesse sentido. Eles se constituíram a partir essencialmente de inovações

incrementais e que foram se transformando depois em inovações radicais. Então eu acho que nós temos, sim, que copiar, os japoneses e coreanos copiaram o tempo todo. É essa possibilidade da cópia que pode estimular a inovação no Brasil, um país em desenvolvimento como o nosso. É claro que a terapia celular, a medicina regenerativa são campos para inovações radicais. Essas diferenças têm que ser absorvidas pelo órgão de propriedade industrial, isso tem que ser levado em conta. Eu acho que o INPI tem que fazer política industrial, ele não pode ficar à margem, não pode ser um mero bulário: entra aqui e insere no computador, desprezando a necessidade de analistas.

Cláudia: Bom, inicialmente vou voltar ao ponto da licença compulsória. Infelizmente a mídia usa o termo com o sentido de quebra de patente. Isso é ruim em todos os sentidos, porque não se trata de uma quebra de patente. O direito é mantido - é uma licença compulsória, ou seja, o detentor da patente continua utilizando e vendendo comercialmente o produto. Na verdade é uma licença que ele não quer e por isso é compulsória. Isso tem uma finalidade pública e o governo, o licenciador, paga “royalties” sim pelo uso. A licença tem um prazo de cinco anos somente, podendo ser renovada a interesse do licenciador. Eu acho muito importante esclarecer isso, porque eu participei de uma reunião da Apex com investidores estrangeiros e eles não vão investir no Brasil enquanto não se explicar claramente o que é de fato uma licença compulsória. Porque se um investidor vai colocar dinheiro no Brasil, ele quer saber a segurança de investir numa indústria aqui, se as patentes dele, a qualquer momento, poderão perder essa titularidade.

Quanto às invenções incrementais, elas existem no mundo inteiro, nós temos a invenção radical, como a que o Dr. Reinaldo falou, e as incrementais. Inclusive existem muitos fóruns em que a gente discute também propostas de mudança de Lei, patentes de segundo uso, de uso polimorfo, existe um interesse muito grande da indústria farmacêutica nacional para que se possa conceder patente para invenções incrementais exatamente porque o custo de uma pesquisa incremental é muito menor do que o custo de uma pesquisa de um ativo radical, uma invenção radical. Agora, de qualquer forma, independentemente se uma invenção é radical ou incremental, essas patentes têm que ser bem concedidas, essa é a base de tudo.

Nós no INPI – eu atuo na área de fármacos



biotecnológicos que, na verdade, ainda são uma minoria e são os mais caros para o SUS – nós temos que dar patentes de boa qualidade. E eu acho que nós temos hoje um exame muito bom, o corpo técnico é muito bom, é claro que isso ainda é muito recente no INPI, que começou a ser reestruturado em 2004, quando não existiam nem 50 examinadores de todas as áreas técnicas. Hoje nós temos um corpo técnico de 300 examinadores, 80% deles com doutorado. Na área específica de biotecnologia, eu acho que chega a 90% com doutorado. Mas isso ainda é muito recente, os concursos ocorreram em 2004 e em 2006 e um examinador leva no mínimo dois anos para estar capacitado para um exame. Nós temos uma taxa extremamente pequena de pedidos não anuídos e a qualidade do exame hoje no INPI melhorou substancialmente, isso eu posso falar com muita propriedade. Então eu bato sempre na mesma tecla, nós temos que conceder patentes, mas patentes de boa qualidade. Nós já temos um exame bastante restritivo quanto a invenções incrementais. O mundo inteiro está repensando o sistema de patentes. Os Estados Unidos, por exemplo, concedem patentes muito mais amplas, mas eles têm um sistema jurídico muito forte, e quando isso entra em direito de terceiros, eles resolvem numa outra instância que nós não temos ainda. O Brasil tem um exame bastante restritivo, acho que são pouquíssimas as patentes incrementais que saem e, se saem, passam por um crivo de exame bastante sério. Muitas indústrias nacionais querem que o INPI se amplie e conceda as patentes.

Só terminando, vou falar do parecer da AGU. No caso da anuência, a tendência é não duplicar esforços, porque do jeito que nós conduzíamos, INPI e Anvisa, nós duplicávamos esforços, o que causa um atraso enorme. A gente não pode hoje permitir que uma patente ocorra em função de uma extensão de prazo por não capacidade de exame do INPI. Isso é o que hoje está na nossa cabeça e a gente tem que resolver isso, só que isso se resolve também com investimento do governo. Eu hoje tenho 20 examinadores numa divisão técnica com uma quantidade de patentes grande. Nós precisamos de pessoal, de formar gente. Eu acho que o governo tem olhado para essa situação, mas ainda temos que dobrar de número para sermos eficientes. Por mais que tentemos dinamizar o processo e sermos mais ágeis, se não tivermos examinadores, não vamos conseguir tirar esse backlog. Eu acho que o governo tem se mostrado favorável a isso e que a Anvisa e o INPI têm que trabalhar somando esforços para resolver o problema e não reduplicar trabalho.

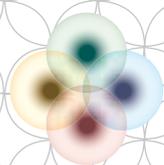
Nós temos que fazer uma diretriz de exame colaborativa. Talvez nós devêssemos pensar no que é prioridade para o sistema de saúde e priorizar o que é necessário. Acho que isso passa novamente por aquela escolha de quem nós vamos salvar. Em 2001, quando a anuência prévia foi instituída por Lei, ela foi necessária, talvez até para o governo melhorar o INPI, mas nós hoje temos uma capacidade de exame melhor.

Stevens: Não consegui acompanhar toda a discussão anterior, mas há dois pontos que gostaria de comentar a respeito. Primeiro, comentar por que o nosso processo não foi patenteado. De acordo com a interpretação do pessoal da agência de inovação, por conta da regulação sobre células, nossos processos não poderiam ser patenteados, pois havia algum tipo de manipulação. Eu concordo com o Reinaldo quando ele fala que a patente deve ser realizada mais pelas empresas. O meu ponto é: nós temos que nos tornar atraentes para as empresas. Em um movimento recente nos Estados Unidos, as empresas, ao invés de estarem criando novos laboratórios, estão buscando parcerias para gerar dentro das universidades a inovação que elas faziam antes nas suas redes. A gente deveria fazer isso aqui também. A universidade tem que se tornar atraente, ter produto, ter inovação que possa ser patenteada, seja pelas universidades, seja pelas empresas. Quando não há a possibilidade de se patentear inovações geradas aqui, as instituições privadas não consideram as universidades tão atraentes quanto deveriam para investimento, esse é o meu ponto de vista.

Cláudia. Eu não sei exatamente qual era o material que estava sendo patenteado, mas eu só vejo restrição se fossem células originadas de embriões, é esse caso do processo?

Stevens: Não é a célula em si, é a célula modificada para evitar um teratoma. Esta célula passa por um procedimento e como tal, seguindo a norma, ela teria sido manipulada, o que não lhe permitiria ser patenteada. No caso da esquizofrenia, são células da pele de humanos manipuladas que então começam a se comportar como neurônios. Neste caso também se trata de uma célula humana que foi manipulada e então, conforme a diretriz, também não poderia ser patenteada.

Reinaldo: Eu queria dizer o seguinte, essa tendência das empresas contratarem universidades para determinados procedimentos que antes eram



verticalizados na empresa é uma questão de custos. Esteja certo de que se algo for para ser patenteado pelas universidades contratadas, ao se chegar ao objetivo, quem de fato vai patentear é a empresa, viu? Isso está no contrato que a empresa faz com a universidade.

Stevens: Concordo plenamente contigo e reitero que é só a gente conseguir ser atraente para que as empresas queiram patentear coisas nossas. Quero deixar claro que no ambiente brasileiro é possível inovar e que essa inovação pode ser patenteada.

Cláudia: Stevens, eu não vejo nenhuma restrição ao patenteamento do processo, mesmo tendo manipulação da célula humana, a não ser que a célula tenha origem embrionária humana. Fora essa exceção eu acho que o processo pode ser patenteado sem problema algum. Outra coisa que eu acho importante ficar claro é que o INPI tem essa função de esclarecimento que, infelizmente, as pessoas usam muito pouco. Quer dizer, nós respondemos aos pedidos de esclarecimento marcamos reuniões. Eu acho que isso é uma coisa que tem que ficar clara, eu sei que tem os NITs (Núcleos de Inovação Tecnológica), e que os mesmos estão trabalhando precariamente, sem muitos especialistas na área, mas de qualquer forma o INPI está de portas abertas para nós conversarmos, manter esse contato mais direto e ver as possibilidades de patenteamento.

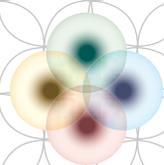
Stevens: Eu lhe agradeço, então, e vou utilizar esse canal direto com o INPI para tentar tirar as dúvidas especificamente do meu caso. É bom também saber que uma célula da pele, um fibroblasto reprogramado, pode ser patenteada. Eu acho que a gente vai conseguir caminhar melhor e vou buscar esse contato direto com o INPI.

Cláudia: É claro que se a gente conseguir formar os NITs, isso será o melhor, mas você sabe que, por mais que a gente faça a disseminação do conhecimento, a área de patentes exige uma formação muito específica. Se você pega uma pessoa que não é da área, ela atua em um campo muito vasto de tecnologias, o que é realmente muito difícil. Eu não vejo nenhum problema no patenteamento deste processo.

Daniel Coradi: Sobre a proposta de regulação sanitária sobre a qual o Antônio Carlos perguntou. Na verdade, esse seminário serve para subsidiar a nossa proposta de regulação. Nós ainda não temos respostas. Nós temos, com certeza, que olhar o que

está acontecendo fora do Brasil também, como as agências reguladoras de outros países estão lidando com essa questão. O desafio é unir o modelo regulatório que seja compatível com o que está sendo feito lá fora. Na União Europeia, Estados Unidos e Austrália essa regulação tem sido no sentido de autorização de uso de todos os produtos de terapias avançadas, que não é aquela terapia celular de uso convencional. Então, esse tem sido o papel das agências reguladoras lá fora. É claro que o Brasil tem um modelo de regulação diferente. Não sei como vai se dar essa autorização de uso, mas sei que é um modelo que nós vamos construir juntos. Nós vamos constituir grupos de trabalho, se a nossa diretoria colegiada assim entender, que vão fazer uma regulação que seja compatível com o nosso desenvolvimento hoje no Brasil. Eu não tenho aqui nenhuma autoridade para dizer qual é o modelo. Pode ser que o diretor Jaime, que vai fechar o seminário traga algumas respostas, mas pode ser também que traga mais dúvidas. Que modelo de regulação nós estamos falando e qual é o papel da Anvisa nessa regulação? Nós estamos num processo de construção, não há uma resposta fechada para isso.

Marcela: Bem, eu acho que nenhuma pergunta foi diretamente direcionada a mim, eu vou fazer apenas alguns comentários gerais. Enfim, eu acho que, conforme debatido pelos usuários e pesquisadores, o sistema atual de patentes não está funcionando, isso também está muito claro na literatura internacional. Se a gente pega os estudos que estão sendo produzidos em relação aos objetivos que foram visados pelo Trips, na época da negociação, em 1994, nada daquilo que foi prometido está sendo feito. Isso está ficando cada vez mais claro. Não está havendo transferência de tecnologia, tem ocorrido de fato concentração de tecnologias nos países desenvolvidos, não tem havido acesso do ponto de vista dos direitos fundamentais, do direito à saúde, dos direitos humanos à vida. Enfim, existe uma crise do sistema bastante clara e existem muitas evidências em relação a isso. Não sou especialista da área de biotecnologia, mas me preparando para vir aqui discutir hoje, eu li vários documentos, inclusive de pesquisadores dos Estados Unidos, afirmando que as patentes estão dificultando as pesquisas ao invés de as promoverem. Então o tema de patentes tem incentivado a inovação incremental e não a real inovação. Me preocupa que o caminho que as empresas brasileiras e os pesquisadores estão querendo tomar seja para reforçar esse sistema. É parece que o sistema de patenteamento de



medicamentos no Brasil não está funcionando. Eu não tenho respostas, mas eu acho que a gente tem que sair daqui justamente com essa preocupação. Se o que está posto hoje não funciona com fármacos não vai funcionar com a área de biotecnologia. Eu queria que a gente tentasse fazer com que fossem pensadas outras formas e não a de reforçar o sistema de patentes que está aí. . Enfim, a gente tem diversos materiais que falam da inovação, falam do não cumprimento dos objetivos do Trips. Depois eu posso disponibilizar esses materiais com mais calma a vocês.

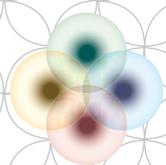
Interventora 4: Eu represento o Conselho Federal de Odontologia e quero primeiramente cumprimentar o Doutor Reinaldo. Eu compartilho com o pensamento dele de que patente não devia existir. Quando montei meu consultório em Curitiba, o montei num prédio com 92 dentistas. Aí me diziam que eu era louca de montar meu consultório lá, pois já havia no prédio muitos dentistas. Mas eu encarei a situação de forma otimista: tem 91 dentistas que podem me indicar pacientes. Então eu acho que quem tem competência se estabelece em qualquer lugar, mas a gente tem que olhar o outro lado também. Um tempo atrás eu fui fazer um curso em Cuba, sobre novas tecnologias. O curso foi muito bom, mas eu não gostaria de morar lá, pois eu gosto de compartilhar o conhecimento, sou professora e gosto de dividir com outras pessoas o que eu sei, e sei que o mundo sem dinheiro é muito difícil. As coisas lá em Cuba são muito difíceis para as pessoas. Então eu acho também que a gente tem que olhar a outra realidade e ver que nós estamos inseridos em um mundo, estamos inseridos em um contexto e é nesse contexto que a gente tem que pensar e eu penso que a gente vai ter que acabar caindo nessa coisa de patente dos processos. Claro que as células, o corpo humano, o tecido, isso tudo não é possível sem que seja autorizada a patente, mas o processo também tem que ser autorizado. Então eu acho que a legislação vai acabar se modificando até para a gente poder produzir e se proteger dentro da indústria nacional.

Outra coisa que a gente vai ter que pensar, em especial o INPI, é que na hora que se abrir a possibilidade de registro desse processo, haverá toda a demanda reprimida de outros processos que já foram patenteados no mundo inteiro, ou seja, todo mundo vai querer patentear aqui no Brasil ao mesmo tempo. A gente vai ter que prever isso, se

eu tenho dez anos para patentear um produto, na hora em que se abrir essa possibilidade, vai demorar trinta para se obter a patente. Então os recursos humanos também terão que ser previstos dentro desse contexto. E mais uma sugestão, incluir na Lei dispositivo que garanta que, no mínimo, 50% de pesquisadores ou entidades nacionais tenham coparticipação no registro de patente, para a gente proteger um pouco os pesquisadores e a indústria nacionais.

Interventor 5: Eu queria fazer uma correlação com a fala de ontem a respeito do registro dos produtos, as patentes e o comentário que eu fiz ontem sobre as dificuldades das instituições públicas de terem como organizar, ou até mesmo como financiar qualquer tipo de atividade dessas. Eu não sei se as instituições que estão aqui, os laboratórios da Rede, têm uma estrutura interna para atender todas essas exigências previstas para registro, para novas tecnologias e também para as patentes. Eu acho que o serviço público dificilmente vai ter essa estrutura e essa agilidade para competir com uma iniciativa privada nacional ou internacional. Minha sugestão é ver com bons olhos a iniciativa da parceria público-privada. O que o Dr. Reinaldo falou, eu assino embaixo, eu acho que patentear célula, ou mesmo até o registro da célula é uma coisa meio complicada de se discutir, o processo do registro e a patente talvez a gente possa discutir. Mas sem uma estrutura pública que dê às instituições condições de preparar esses processos, esses documentos, essas exigências, isso não vai caminhar. Pode-se até colocar, por exemplo, uma grande estrutura no INPI para julgar, mas até chegar o documento lá, nós vamos ter um “gap” importante. A experiência da indústria farmacêutica privada é a de que rapidamente eles preparam toda a documentação e todas as estruturas para se aprovar alguma coisa. As instituições públicas não têm essa condição, então se deve tratar de maneira diferente a rede pública, eu acho que isso deverá ser considerado, porque é a maneira de se dar uma equidade na competição.

Simone: Eu gostaria de comentar as últimas falas, pois eu acho que tenho condições de responder algumas colocações. Na verdade estou representando a Coop/Anvisa, o instituto da anuência prévia que hoje está realmente na berlinda. O que eu percebo de todas as falas, de tudo que a gente conversou até agora é, na verdade, que o capital está no privado e a universidade não tem como função patentear. A



universidade tem que gerar conhecimento, então o que eu acho que falta no nosso país não é capital humano, não é capital financeiro, nada disso. Na verdade, o que precisamos é de uma rede real, a coisa tem que funcionar em conjunto, com colaboração. O NIT (Núcleo de Inovação Tecnológica) não funciona da forma como deveria, mas o INPI e Anvisa tem expertise na área, a gente pode orientar. Eu não sei se seria ético, por que a gente vai orientar a indústria nacional a tirar a patente, enquanto a gente está regulando, mas todos temos o objetivo de fazer o Brasil crescer. Uma vez, meu primeiro chefe fez um comentário que eu achei bem interessante: “– Patente não é coisa para amador”. Isso vai de acordo com o que o Stevens falou. A atitude que ele tem, ele aprendeu lá fora, lá as universidades estão afinadas com os escritórios de inovação, pois eles estão trabalhando diretamente para produzir algo que vá ser patenteado. Aqui, aos poucos os nossos pesquisadores estão começando a ter essa ideia, mas ainda é pouco, porque o que eles têm que fazer é produzir conhecimento, nós temos que produzir uma rede que auxilie o pesquisador a desenvolver aquilo que ele percebe que tem potencial para gerar capital e depois oferecer isso à indústria. Na verdade nós temos um “gap” entre as duas coisas, eu acho que isso tem que ser trabalhado mesmo, não com paliativos. Nesse momento nós vemos a anuência prévia como um paliativo que tem o objetivo proteger a nossa indústria nacional, de garantir um mínimo de acesso a essa indústria para que ela não seja atropelada pelas multinacionais, que produzem milhares de patentes por dia. Existem vários pontos importantes que têm que ser trabalhados. A primeira coisa que a gente tem que fazer é compreender que cada um tem uma atuação importante no seu espaço, brigar por ele e tentar com o máximo de informação possível acessar os pontos falhos e trabalhar em cima dele. Eu sei que isso é uma coisa utópica, mas eu acho que nós temos capacidade para isso.

Interventor 1: Eu só queria fazer um contraponto sobre esse argumento. Na verdade, é sobre algo que o Reinaldo comentou sobre a parceria do Stevens com as universidades. Eu acho que as universidades têm que fazer patentes, só assim é que nós vamos proteger o conhecimento como nosso. O que acho que temos que desenvolver é a competência dos NITs, para evitar a dificuldade apresentada pelo Stevens de tornar uma patente nossa e buscar parceiros para ceder “royalties”. Esse é o modelo

americano e é esse o modelo que sustenta a universidade que gera conhecimento. Eu só queria propor outro modelo: que as instituições têm sim que fazer a patente aqui no Brasil. O hospital Sírio Libanês já tem dois pedidos depositados aqui e no exterior e estamos negociando o licenciamento com grandes indústrias que vão tocar daqui para frente. Eu gostaria de propor este modelo para discussão e acredito que isso justifica um forte financiamento na capacitação dos NITs.

Dia 18/10/2011

Painel 3: Discussão dos aspectos bioéticos e jurídicos face ao desenvolvimento das terapias celulares

Palestra 1: Bioética e as terapias celulares

Palestrante: Dirce Guilhem

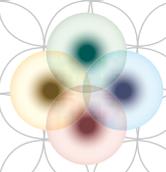
Professora da UNB

Boa tarde a todos.

Como tarefas da Bioética, podem-se destacar: a análise, discussão e desenvolvimento de mecanismos éticos de intervenção frente a todos os tipos de desigualdade social; a procura por mecanismos de reparação social da vulnerabilidade moral que tornem os princípios da autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça eficazes. Com tais mecanismos, de princípios éticos universais passaríamos para a defesa de princípios compensatórios da vulnerabilidade social.

O debate ético e político sobre a utilização de células-tronco (na pesquisa e na terapia) representa a aglutinação de debates anteriormente realizados sobre clonagem, engenharia genética, diagnóstico pré-implantatório e genoma humano. Este é um processo amplo que envolve a ciência e a ética, contrapondo a ética analítica e a ética normativa.

A biotecnologia contemporânea demanda uma bioética que possa compreender a reciprocidade



complexa e a mediação técnica entre entidades humanas e não humanas e as maneiras de viver que este conhecimento produz. Os tipos de relacionamentos sociais que podem se desenvolver ao redor das tecnologias provenientes das células-tronco devem ser compreendidas como parte de uma ampla negociação social sobre as relações de produção, as instituições, as políticas, a sociedade e as concepções que o processo saúde-doença produz.

A porcentagem de utilização dos tipos de células-tronco em terapias celulares é, segundo Liras A., de 13% para células-tronco embrionárias, de 2% para células fetais, de 10% para células-tronco de cordão umbilical e de 75% para células-tronco adultas. Em relação às células-tronco embrionárias, existem questões éticas relacionadas, tais como o início da vida, a religião e a alma, o consentimento do doador, o armazenamento, a criopreservação e a destruição de embriões.

Como perspectivas das pesquisas, temos, entre outras, a identificação de alvos terapêuticos para o desenvolvimento de testes terapêuticos; a compreensão, a prevenção e o tratamento de problemas congênitos e o tratamento de doenças degenerativas, cardíacas, neurológicas, osteomusculares, etc.

Gostaria de colocar algumas questões para reflexão. Sobre os aspectos éticos relacionados ao delineamento e à condução dos projetos de pesquisa, deve-se considerar o balanço extensivo entre riscos e benefícios da participação nos estudos, a análise ética e científica detalhada dos protocolos de pesquisa e o acompanhamento dos participantes por longo prazo. No que tange à participação social, é necessário refletir sobre o controle da prática científica, o acesso às novas terapias e a demanda social por pesquisas e tratamentos. Quanto aos aspectos éticos relacionados à responsabilidade social das instâncias ou instituições governamentais, tem-se que discutir o estabelecimento de uma estrutura regulatória, o financiamento dos projetos de pesquisa, a incorporação de procedimentos e terapias exitosos ao processo de atenção do SUS, gastos versus a alocação de recursos, a análise da possível melhoria da qualidade de vida de pessoas e grupos populacionais e o estabelecimento de parcerias público-privadas para o desenvolvimento de projetos e produtos.

Palestra 2: Interpretação do Artigo 199 da Constituição Federal e as Terapias

Celulares

Palestrante: Menelick de Carvalho Neto

Professor da UNB

Boa tarde a todos.

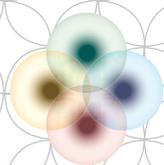
Primeiramente, gostaria de fazer algumas reflexões acerca da vedação constitucional presente no artigo 199 e usarei o exemplo da recente decisão do Supremo Tribunal Federal sobre o casamento de pessoas do mesmo sexo. A partir desse exemplo, podemos perceber que a amplitude da decisão do STF é muito maior que qualquer projeto de lei apresentado. Há uma discussão de que isso deveria ter sido proposto pelo Congresso Nacional – será? Temos limites constitucionais na democracia, mas sempre é possível rever antigos costumes. Se os direitos fundamentais são o fundamento da sociedade moderna, eles devem ser tão móveis como ela. Vedação constitucional tem a ver com isso, pode-se questionar a constitucionalidade do texto constitucional – ele é um veículo de transmissão de normas, mas não é a norma.

O que é realmente vedado ali principalmente?

O Direito moderno é construído sobre normas gerais abstratas capazes de regular a sociedade. Há uma tendência cada vez maior a fazer uma regulação baseada em princípios, que é mais eficiente do que uma regulação baseada em leis muito detalhadas, que se tornam absurdas. Princípios requerem realidade concreta, uma adequação das normas às situações de aplicação. O que está vedado ali para o bem de todos? O que se protege em nome do interesse público? No campo do Direito, isso exige uma reflexão.

E como lidamos com esses desafios? Deve haver um trabalho conjunto - a Constituição tem um sentido, as vedações não são puras - há um sentido social, protetor, mas isso não impede que a sociedade releia e reinterprete sua Constituição durante o tempo. Os desafios são imensos e fascinantes. Pode-se contrapor o texto de vedação à busca e à defesa de uma integralidade maior, refinar a interpretação, tendo em vista o seu sentido constitucional. Democracia não é o governo da maioria, mas o respeito às minorias.

Palestra 3: Garantia do acesso da população brasileira às terapias celulares



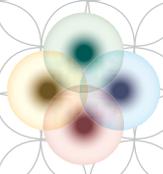
Palestrante: Deputado Rogério Carvalho

A primeira grande questão a ser resolvida no Sistema Único de Saúde – SUS, para que a gente possa pensar em mais recursos, para que a gente possa pensar em um planejamento sanitário constitucional, é tomarmos a integralidade e o conceito operativo da integralidade, que eu estou chamando de padrão de integralidade, como ponto de partida. A partir daí, podemos definir também que no Brasil a gente tem dificuldade de sermos objetivos quando precisamos ser objetivos. Então, o que é universalidade? É para todos. Mas uma parte da população fez a opção de não utilizar o serviço público, e aí nós vamos universalizar inclusive para aqueles que não vão utilizar inicialmente. Vamos universalizar para aqueles que não vão usar inicialmente, mas vamos garantir para aqueles que usam, que utilizarão o serviço. E temos que definir qual é este universo, para não ficarmos numa discussão vazia de que é para todos, portanto o planejamento sanitário tem que ser feito considerando toda a população. A minha cidade tem 550 mil habitantes, mas atende mais de 2 milhões de brasileiros, cidadãos, portadores de um direito indissociável quando ele viaja ou se desloca, porque é ali que se faz tudo que o estado precisa em várias áreas da assistência a saúde. Portanto, o planejamento sanitário para aquela cidade não pode apenas considerar a população residente, pois o público-alvo que usa o serviço de saúde daquela cidade é maior do que esse universo. Portanto, unir essas duas questões: universo de usuários com o padrão de integralidade, que precisa ser objetivamente definido, e a partir daí estabelecer qual é o planejamento que vamos fazer - articulando com as políticas, com as prioridades, com a vontade popular, que está fora de moda, isto é, nós estamos sofrendo um atentado permanente à democracia brasileira quando a dimensão de estado mais consolidada desconsidera a importância do voto, desconsidera a importância dos governos. Ser governo é quase uma atitude criminososa nos tempos que a gente vive e não a manifestação de um momento histórico do povo, de um estado, de uma cidade ou um país. Certo ou errado, acertando ou errando, é a vontade popular, e isso tem que estar expresso na cara do governo. Então, mesmo com todas as dificuldades, as políticas expressam a cara do governo que é temporária e precisa dialogar com o universo para definir inclusive qual é o padrão, para que a gente estabeleça a natureza deste sistema.

E porque eu estou falando isso: nós precisamos, antes de qualquer coisa, da pesquisa, mas precisamos

chegar ao produto testado, validado, com eficácia comprovada, porque aí a questão do limite passa a ser outro, passa a ser a defesa da vida. E aquilo que era uma vedação, muda completamente a compreensão. Muda porque passou a existir e não é mais uma hipótese como, por exemplo, as terapias monoclonais que estão à disposição hoje e são feitas a partir de células modificadas, células de rato que são modificadas com material genético humano, produzindo essa célula numa fábrica - essa célula está ali se reproduzindo, produzindo anticorpos que você utiliza em terapias que têm um padrão de eficácia já comprovado, testado. Então, no momento em que a gente tem essa definição, aí nós precisamos ter a clareza de que essa definição tem que vir acompanhada de dois grandes debates: como será comercializado, de que maneiras a gente vai comercializar essas tecnologias e de que maneira vai ser disciplinado o uso dessas tecnologias, pois como eu disse o padrão de integralidade depende do recurso disponível que um país tem. A riqueza não é infinita e pelo custo nós precisamos saber como vamos compatibilizar a regulamentação do uso, que tem que ser universal, porque a integralidade é para todos. Como é que a gente disciplina o uso e como a gente disciplina o modo de comercialização para que estendamos este benefício a todos?

Tendo essas questões resolvidas, e o congresso pode dar um passo nesse sentido, para as tecnologias e as novas tecnologias que surgirem, como definir quem vai estabelecer o modo de uso e definir quem vai estabelecer o modo de comercialização que pode ser não a venda de um produto, mas a prestação de um serviço e que talvez assim a gente fuja das barreiras e a gente crie possibilidades de colocar à disposição da sociedade o avanço que será inexorável e absolutamente bem vindo. Quem não quer não fazer um transplante de coração e ter seu coração regenerado? Quem não quer não ficar dependente de medicamentos para não ter rejeição do enxerto que recebeu? Quem não quer deixar de receber enxerto e ter seu próprio órgão reconstruído? Essa possibilidade já se vislumbra num curto horizonte de tempo e tudo isso está dado como uma possibilidade real, mas é preciso que a gente caminhe. Eu acho que é preciso, antes de qualquer coisa, nós acertarmos o que vai definir a natureza do nosso sistema. E definir a natureza do nosso sistema é um debate permanente, dinâmico, vivo do que é o padrão de integralidade, que é isso que vai estabelecer e que vai garantir que esse princípio constitucional que hoje é utilizado para as mais graves situações, inclusive para extorquir o estado, inclusive para



enganar as pessoas, inclusive para as coisas que não estão associadas à própria função do sistema público e do sistema de saúde de uma maneira geral também é utilizado com esta finalidade. Então acho que este é um tema central que nós precisamos encaminhar. E por fim, para ser rápido acho que cabe, neste momento, associado à legislação da qual sou relator na Comissão de Finanças e Tributação - o projeto de lei da responsabilidade sanitária, ao qual eu devo apresentar o substitutivo, onde nós vamos colocar a responsabilidade sanitária como sendo o objeto de cada ente federado, mas uma responsabilidade sanitária que vai se reproduzir de forma compartilhada entre os entes a partir do universo que cada um vai ter que dar conta e a partir do padrão de integralidade que tem que ser um acordo de todo o sistema público de saúde, que no Brasil é diferente de outros países, são os entes federados os grandes operadores do sistema. Então esta lei é uma lei que vai estabelecer o conceito de sistema, recolocar o conceito de sistema, atualizá-lo, conceituar o padrão de integralidade, conceituar o que é o universo para garantir a universalização da assistência.

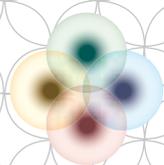
A gente recoloca algumas questões e objetiva uma responsabilidade sanitária que passa a ser a base da relação entre os entes, que passa a ser o foco do financiamento/transferência de recursos entre os entes, que passa a ser o plano de saúde de cada ente, que passa a ser o complemento entre os entes na consecução do grande objetivo que é assegurar acesso a todos e integralidade para todos e que passa a ser o objeto da avaliação e do monitoramento que é preciso fazer, de metas do cumprimento daquilo que é exigido do sistema público. Definido isso, nós vamos ter um lugar para colocar as novas tecnologias e vamos ter um lugar para fazer o debate da inclusão destas novas tecnologias como algo que passa a fazer parte do direito à saúde, que é o padrão de integralidade. Aí precisamos regulamentar como se dará ou como deve ser o processo de acesso, quando há acesso, porque não é por níveis, não é por vontades - tem que ser regulado, tem que ser mediado pelo custo para garantir que quem mais precisa tenha primeiro. É uma questão de otimizar o que nós vamos ter de riqueza e garantir que a vida se prolongue para quem precisa do prolongamento dela em cada momento da sua história e como que comercialmente esse bem, que são essas tecnologias, vão circular na sociedade regulada a partir do interesse público. Acho que com isso é possível a

gente fazer parte do debate e o Congresso Nacional dar sua contribuição. Muito obrigado.

Coordenador da mesa – Vitor Albuquerque (Procuradoria da Anvisa):

A ideia que eu gostaria de colocar é pautada principalmente na palestra da professora Dirce e do professor Menelick e é talvez até um pouco imatura – é a ideia de que a ética e a preocupação com o papel que o homem tem em sua relação com o outro e a sociedade é antiquíssima. O que é uma preocupação muito recente é que pela primeira vez em muito tempo, a biotecnologia desenvolvida permite não apenas que o homem transforme seu ambiente, que é externo, mas, talvez, pela primeira vez em nossa história, nós podemos modificar a nós mesmos. E aí eu cito até um trecho que eu achei interessantíssimo nesse estudo do INPI que foi apresentado sobre os pedidos de patentes no Brasil - foram citados vários estudos celulares que têm sido feitos e um me deixou super curioso, porque ele menciona que um grupo de pesquisa conseguiu fazer de uma célula da medula óssea feminina um espermatozoide. E aí eu fico pensando que daqui a pouco decretarão o fim da utilidade do gênero masculino, porque se nem para o gameta masculino reprodutivo ele é necessário, eu temo por mim e por meus companheiros. Enfim, esse poder, que é surpreendente, de o ser humano se reconstruir e se transformar é o que traz esses questionamentos tão novos e tão poderosos que a professora Dirce iniciou aqui e faço um gancho, se o professor Menelick me permite, obviamente quando o senhor fala em evitar a ditadura da maioria, as lembranças da faculdade facilmente me vêm a tona.

Mas vou me limitar a fazer um breve comentário - Após as experiências do começo do século XX, do nazifascismo e do stalinismo e, de certa forma, até a aplicação desse poder científico sobre o homem criou-se um problema que não era exatamente novo na história da humanidade, mas que chegou a uma dimensão gigantesca nessas primeiras décadas do século XX. Como reação a isso, adotamos a ideia de que seres humanos não são coisas, não podem ter um preço, não podem ter um valor e não podem ser objeto, sequer objeto de pesquisa: o ser humano é um sujeito, um ente dotado de dignidade que não pode ser jamais confundido com uma fonte de matéria prima e de partes sobressalentes como já demonstraram várias obras de ficção. Engraçado a



gente estar discutindo isso, porque claro que muda a escala, mas a ideia é sempre a mesma. Há mais de 100 anos, um escritor, talvez um dos primeiros escritores de ficção científica, um inglês chamado Herbert George Wells, escreveu um livro, que foi adaptado várias vezes para o cinema, chamado “A ilha do Dr. Moreau” – imagino que vários de vocês aqui já devem ter lido ou pelo menos visto o filme. O Dr. Moreau, pelo puro desejo de exercer um poder criativo de pesquisa para o qual não havia limite até então, transformava, através da vivissecção, animais em homens ou em quase homens. Curioso que muita gente pensava que era ao contrário, pensavam que ele transformava homens em animais, mas o que ele escrevia era o oposto – de animais para estruturas humanoides.

Hoje, o que se promete com a engenharia genética e com as terapias celulares é algo que em tese não está muito longe disso. Vamos poder entrar na intimidade, nas peças mínimas da construção de um ser humano e aí as tentações humanas para modificar o ser humano, para dar a ele uma forma, uma estrutura, uma constituição obviamente carregada de uma ideologia própria pode sim se fazer com que aquilo se torne realidade no futuro não muito distante. Eu acho que aí entra o desafio novo de bioética: é o homem tentando limitar seu poder, agora anunciado, de modificar a si mesmo e às gerações posteriores. Concordo plenamente com o professor Menelick quando ele fala da distinção entre texto e norma constitucional e interpretação e tem a ideia de que, de fato, embora o texto continue o mesmo, a interpretação que é dada modifica-se e aí eu utilizo o mesmo exemplo que o professor trouxe: a história da união civil homossexual, que foi recentemente declarada, dependeu muito mais de uma evolução social, da opinião da sociedade brasileira, neste caso específico, do que de trabalhos jurídicos, porque a homossexualidade não é algo novo, nem o desejo dos casais homossexuais de se unirem e de constituírem família, etc. Isso é algo tão antigo quanto o próprio tema.

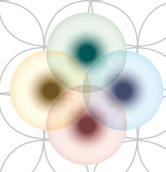
O texto constitucional vigente é de 1988 e com certeza de 1988 para cá várias propostas legislativas/interpretativas foram tentadas para que se permitisse essa possibilidade da união entre as pessoas do mesmo sexo. No entanto, foram necessários 23 anos para que, ao final, a suprema corte do país decidisse que há uma ponderação, há um equilíbrio a ser dado entre princípios, seja o princípio da dignidade da pessoa humana, seja

o princípio da igualdade, para aquela norma que era aparentemente interpretada de uma única forma. Na verdade, diga-se de passagem, era algo até logicamente fácil de ser defendido, porque na verdade fez-se uma comparação com a união estável. A interpretação diz que a lei reconhecerá e facilitará a união estável entre homem e mulher como casamento, ou algo mais ou menos assim: a união estável entre homem e mulher é quase igual a casamento. Não necessariamente disse que a união entre homem-homem não seria ou mulher-mulher não seria. O argumento era possível e foi tentado durante 23 anos e só após esse tempo é que a sociedade amadureceu e com ela o Supremo Tribunal Federal foi possível chegar a essa ideia. Minha última citação é de um autor que dizia que nada é mais forte do que uma ideia cuja hora chegou: a união homossexual chegou agora. A ideia que se está trabalhando e que se está discutindo aqui na Anvisa é o que vamos fazer com a terapia celular, pois ela de fato existe e está na hora de tanto a norma quanto o texto das normas serem repensados, para sabermos até que ponto ela vai conseguir disciplinar uma realidade fática que já bate às portas da sociedade, não só brasileira, mas mundial. E vamos iniciar o debate. Obrigado.

Debate

Interventor 1: Eu queria falar um pouquinho com a professora Dirce, se ela puder falar mais sobre a questão da Bioética em casos de uso compassivo. Na realidade, a gente não tem um regulamento para isso. Será que nós mesmos não somos o resultado daquilo que nós aplicamos hoje, quando dizemos para um paciente que tem uma doença rara e que ainda não conta com um tratamento determinado que ele não pode entrar também em um estudo específico. Será que não somos nós mesmos que induzimos o paciente a buscar a China, Alemanha, buscar, enfim, situações onde existem sim o charlatanismo e práticas não adequadas? Será que a gente não teria que ter um regulamento para esse tipo de indivíduo, de forma que ele tivesse acesso a isso, sem que ele precisasse se aventurar numa situação muitas vezes até adversa?

Interventor 2: Complementando a pergunta da Dr. Telma e aproveitando a presença da professora Dirce e do Deputado Rogério Carvalho, eu acho que uma das coisas que eu esperava neste evento era a discussão da definição do uso compassivo. Porque eu acho que como não está instituído – nós não temos nem formulário para o uso compassivo – temos que usar o formulário de medicamento.



Então, nessa comissão em que está o deputado, acho que talvez fosse interessante a inserção desta discussão. Aproveitando a presença da professora Dirce, que fez uma explanação brilhante e que foi muito clara nessa questão além de ter trazido pontos para a reflexão. Eu acho que o uso compassivo como está, é moroso, não é definido e cria um viés para o charlatanismo, pois cria abertura para que as pessoas explorem o uso compassivo. Acho que isso deveria ser urgentemente definido e ser tomado como uma prioridade pela Anvisa.

Interventor 3: Eu acho oportuna a provocação do professor Menelick sobre o parágrafo 4º do artigo 199 da Constituição Federal quando ele diz que o artigo protege, porque veda, e, ao mesmo tempo, teoricamente, não protege, porque impede acesso. Eu queria escutar muito mais sobre isso agora. Seria interessante se pudessemos encontrar princípios que fossem contrapostos a essa ideia de que proteger hoje para terapia celular é dar acesso. Gostaria também de saber se a maneira de dar acesso, como foi pincelada pelo deputado, seria a exploração do serviço. Será que essa maneira é viável, sob o ponto de vista do desenvolvimento econômico? Esse é um caminho? Gostaria que a gente refletisse um pouco mais sobre isso.

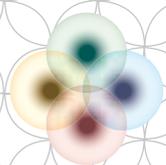
Dirce Guilhem: Na verdade, a questão do uso compassivo é bastante delicada quando nós analisamos tanto a questão do benefício que a pessoa pode obter por receber um tratamento ou participar de um estudo no qual ela pode ser incluída, quanto a questão de que em alguns momentos você não tem a determinação do que seria realmente eficaz para aquela pessoa. No caso da pesquisa clínica, é muito mais fácil você decidir dizendo o seguinte: essa pessoa está fora de qualquer possibilidade terapêutica, existe essa droga promissora, então vamos trabalhar no sentido de incluí-la no protocolo de pesquisa, para que ela possa ter uma melhoria na qualidade de vida nos últimos dias que ela possa ter. É claro que no contexto da assistência à saúde, isso se modifica um pouco. Muitas vezes, as pessoas são levadas a pensar que um tratamento ainda experimental, ou seja, em protocolo de pesquisa, seja um tratamento consolidado. Essa é uma diferença que precisa ser trabalhada quando as pessoas nos procuram, pois mesmo que elas sejam candidatas àquele tratamento, essa pessoa pode não preencher todos os requisitos necessários para ser submetida àquele tratamento experimental.

O caso da China que foi citado é interessante, porque

a pessoa está numa situação de vulnerabilidade tão grande e ela quer se recuperar, é jovem, tem 23 anos, é tetraplégica e existe alguém que está dizendo: eu tenho um tratamento. Na verdade, não é um tratamento, é uma experimentação pela qual se cobram 90 mil dólares pela participação. No entanto essa moça diz para a família dela: eu vou assumir o risco, já que eu não tenho nada mais promissor como tratamento. Bom, esse é um caso. O caso que o professor citou, que é o das doenças raras, para as quais nós temos muito poucos tratamentos e procedimentos específicos, nós já temos que começar a trabalhar o tratamento compassivo numa outra ótica, adaptando os tratamentos que existem para aquela situação de saúde. Então nesse caso, nós também temos que fazer um balanço entre riscos e benefícios para a utilização de certa forma off label do que está disponível para aquela outra possibilidade, para aquela outra situação de saúde. Agora, eu acredito que durante todo o processo de atenção à saúde nós temos uma tendência de oferecer aquilo que for disponível, e eu digo nós, os profissionais de saúde, pessoas que refletem sobre o tema ou o próprio sistema de saúde, já que não tem mais nada disponível como tratamento.

Agora, de fato isso não está regulamentado, mas como vamos regulamentar? Com que flexibilidade vamos regulamentar essa questão? Porque de repente a regulamentação retira, veda talvez, toda a possibilidade que aquela pessoa teria de receber um tratamento compassivo. Então acho que nós temos que abrir o debate e acho que esse é um grande momento, nesse contexto da terapia celular - a realização desse seminário - e ouvir as diferentes vozes e nesse sentido procurar chegar a um consenso para ver aquilo que é mais adequado para cada situação na forma que ela se apresenta. Espero ter respondido.

Professor Menelick: Bom, o desafio da discussão que se coloca a partir do parágrafo 3º do artigo 199 da Constituição é exatamente, a meu ver, não só a questão propriamente legislativa, mas que passa também por todas essas outras questões. A questão dita principiológica, quer dizer, por mais que a gente tenha leis detalhadas, elas se aplicam de forma principiológica. Eu tenho que ver que quanto mais leis eu tenho, mais problemas eu produzo, não menos. Elas produzem problemas, sem dúvida. Solucionam-se alguns problemas, mas também se produzem interpretações de toda ordem. Essa tendência principiológica advém de um autor, Noris Colbert [referências não encontradas], acerca



do desenvolvimento humano. Ele desenvolveu a teoria dejetiana no terreno do desenvolvimento moral. Para ele seriam três grandes etapas básicas que a humanidade teria passado para chegar ao nível normativo: na primeira etapa, uma etapa primária, mítica, pré-convencional que envolveria dois estágios. O primeiro, mais puro, o segundo já uma transição para a segunda etapa, que seria a convencional. Normas são convenções e a fase que a antecede é mítica - forças do bem e de mal totalmente externas explicam toda a existência, o que corresponderia às comunidades indígenas. Enfim, visões mágicas de mundo: uma criança até os três anos de idade estaria nessa fase. Lembro que meu filho, quando tinha 2 anos, às vezes ficava me perguntando se eu era do bem ou do mal. Depois, a partir dos 3 anos, isso vai se tornando cada vez mais complexo, algo convencional.

Palestra Encerramento: Diretor

Jaime Oliveira

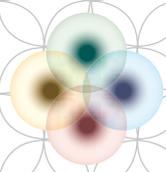
O regulador é, de forma geral, responsável por cumprir uma determinação legal, que tem um mandato legal para garantir que atividades e produtos potencialmente causadores de danos sejam previamente avaliados antes de serem colocados à disposição do consumidor ou à disposição do paciente, ou introduzidos no mercado. Quem tem essa responsabilidade, quem tem esse mandato legal, fica normalmente oscilando entre dois pontos. Que pontos são esses? O primeiro ponto é a preocupação de, não tendo identificado um determinado risco, deixar de tomar uma determinada medida. O outro ponto é, tendo identificado um potencial risco, tomar alguma medida e no futuro verificar que aquele risco na verdade não se justificava e que, portanto, aquela medida não precisava ter sido tomada. É uma decisão difícil para qualquer regulador encontrar um ponto de equilíbrio entre essas duas situações. Se não se identifica nenhum risco e depois se revela no futuro que o risco deveria ter sido identificado, temos um falso negativo. Se uma situação dessas ocorre, o regulador cometeu o erro de não ter sido suficientemente precavido para evitar que aquele dano ocorresse. Em situações como essa, o regulador costuma se valer do princípio da precaução. Na dúvida, regula-se, na dúvida toma-se uma medida. Eu estou dizendo como é a mecânica de decisão dentro de um órgão regulador, seja uma agência de saúde, seja uma agência ambiental, etc. Isso aí sempre permeia as discussões e não tem como

escapar disso. Então, sempre que há dúvida, não há motivo para se postergar ou para deixar de adotar medidas relativas à proteção do meio ambiente ou à proteção da saúde.

E o outro lado? Ocorre quando há uma situação de falso positivo, ou seja, quando se identifica o risco potencial, toma-se uma medida em relação a esse potencial risco e depois se revela que esse risco não existia. Nessa situação há prejuízos? Há. Há prejuízos assim como na outra situação. Se você não identificar o risco que deveria ter sido identificado, você pode estar admitindo que danos à saúde sejam causados e, na outra situação, em que os riscos foram inicialmente identificados, mas na verdade não existem, você está adotando medidas injustificáveis no final das contas e com isso você está impedindo que uma determinada atividade se desenvolva, que uma determinada inovação ocorra, que um determinado paciente tenha acesso a um determinado produto ou terapia.

Nos dois casos existem valores muito importantes que podem sair prejudicados caso a decisão da autoridade reguladora não seja tomada de forma adequada. Bom, para o caso do falso negativo, normalmente se recorre ao princípio da precaução. E para o outro caso? Como é que a gente evita que medidas sejam tomadas sem que elas fossem realmente necessárias? Existem várias formas de você tratar ou gerir um caso como esses, por exemplo, medidas não precisam ser tomadas de uma forma integral logo de cara, não precisam ser tomadas de uma forma integral no primeiro momento. Você pode instituir políticas de monitoramento e verificar se o nível de risco supera um determinado limite considerado aceitável, e aí então você começa a implementar esse tipo de medida. Você pode também fazer a regulamentação de forma gradual. Gradual no seguinte sentido: você faz com que a regulamentação cubra uma parcela do risco num determinado momento e deixe de fora outra parcela de risco e posteriormente avalia se a cobertura foi suficiente ou não.

Existem outras formas também como o compartilhamento de responsabilidade. Ora, a responsabilidade por garantir que um determinado produto, uma determinada atividade ou uma determinada terapia sejam oferecidos para quem precisa dessa terapia ou desse produto de forma segura, não é exclusiva da Anvisa. Ou é? Não existem outros profissionais envolvidos nessa atividade, que também são responsáveis por garantir a segurança à



saúde ou o bem estar de quem está recebendo uma terapia, de quem está recebendo um determinado produto? Na minha forma de ver, existem. O médico, ao prescrever um produto ou medicamento, também é responsável pela segurança do paciente. O médico ao sugerir ou ao incluir o paciente numa determinada terapia, também é responsável por garantir que aquela terapia não exponha o paciente a riscos não justificáveis e que tenha uma determinada eficácia. Então uma das formas de você garantir também que certas atividades se desenvolvam sem necessariamente tomar medidas restritivas a essa atividade, é fazer um compartilhamento de responsabilidades. Logicamente, neste compartilhamento de responsabilidades, deve existir uma maturidade grande e significativa de todos os envolvidos. Deve existir uma maturidade tanto do ponto de vista de compreender que estou assumindo a responsabilidade de garantir que aquilo não vai gerar dano, como do ponto de vista de uma compreensão geral por parte de quem vai receber essa terapia, por parte da sociedade em geral, de uma compreensão de que não existem responsáveis isolados dentro de toda essa história, mas vários responsáveis, cada um com seu determinado tipo de atribuição.

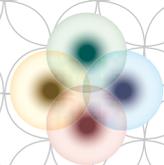
Aonde eu quero chegar com esse tipo de observação? Eu quero chegar à seguinte diretriz: a Anvisa não pode e não deve achar que é a única responsável por assegurar que terapias como as terapias celulares vão ser corretamente empregadas. Ela não deve assumir integralmente esta responsabilidade porque ela não é o único ator desse cenário responsável por esse tipo de cuidado. Quando for se discutir e no prosseguimento das discussões a respeito desse assunto, a gente deve ter bem clara a ideia de que a Anvisa tem sim um papel a cumprir. Já foi identificado que esse tipo de terapia, de forma geral, precisa de uma atenção especial do agente regulador, mas existem circunstâncias que justificam essa atuação e outras que talvez não justifiquem esta atuação.

Vocês comentaram sobre o uso compassivo. Essa é uma situação que vale de fato uma reflexão. Devemos refletir a respeito do grau de intervenção que o agente regulador tem que ter, quando a única terapia disponível para o paciente é aquela. Ele não tem alternativa, se não aproveitar ou não fizer uso dessa terapia, talvez sua situação se torne muito pior que se ele fizer o uso dessa terapia. Em questões como essa, o grande núcleo do problema talvez não sejam as questões regulatórias, mas as

questões éticas, éticas no sentido de que o paciente tem que ter consciência de que aquilo é uma terapia experimental e tem que ser alertado dos riscos que se oferecem, dos duvidosos benefícios que se possam oferecer. Talvez seja muito mais uma questão dessa ordem do que propriamente de regulação sanitária, de oferecer um grau de eficácia ou segurança com a mesma configuração que a gente procura nos medicamentos que estão aí no mercado.

Uma situação que também merece discussão é se o agente regulador deve interferir ou não. São aquelas situações em que a terapia celular é feita utilizando tecido, órgãos ou substâncias do próprio doador. Haverá certo nível de manipulação, e depois a terapia vai ser empregada nele mesmo (uso autólogo) – merece reflexão uma situação dessas. Primeiro, porque uma situação como essa não será ou dificilmente será caracterizada como a criação de um produto disponível de forma geral para qualquer paciente ou para qualquer pessoa. Na verdade o que a gente vai ter aí é um processo que está sendo empregado para se fazer um determinado tipo de manipulação, em um determinado tecido ou em um determinado órgão e que depois vai ser empregado no próprio doador desse tecido ou órgão. É uma discussão que merece atenção, sobre que tipo de interferência a autoridade reguladora tem que ter nesse tipo de atividade. Com isso, não se quer dizer que, de forma absoluta, a autoridade reguladora não deve interferir nisso. Não necessariamente, mas talvez sejam situações em que o momento atual recomende muito mais monitoramento ou acompanhamento, do que necessariamente uma intervenção direta.

Mas, por outro lado, existe outro extremo: situações em que já se empregam tecnologias de terapia celular para a formação, construção ou produção de produtos que se aproximam muito de outros tipos de medicamentos que estão no mercado e cuja única diferença seja o emprego de uma matéria prima ou o emprego em uma determinada etapa do processo de produção de materiais orgânicos oriundos de células, de substâncias e de tecidos humanos. Numa situação como essa, a reflexão da autoridade reguladora talvez deva partir de uma pergunta distinta da pergunta da situação anterior: por que não regular? No outro caso a pergunta seria: por que regular? A tecnologia vai se desenvolver certamente no sentido de padronizar procedimentos, de uniformizar produtos que serão colocados no mercado. Eu creio que a tendência é



que tenhamos produtos desenvolvidos para terapia celular, de tecnologia celular, de biotecnologia que sejam cada vez mais commodities. Não no sentido de que vai haver uma padronização geral, mas no sentido de que um processo de produção resultará em um produto ao qual terão acesso uma gama grande de consumidores. Numa situação como essa é muito complicado para a agência reguladora entender que algum nível de atuação sanitária, que algum nível de avaliação prévia de segurança e eficácia não tenha que ser feito, principalmente considerando o regime de autorização ou de liberação de produtos e de atividades que a gente tem hoje no Brasil.

Isso não quer dizer, obviamente, e é importante que a gente não chegue a essa conclusão precipitada, que a forma de atuação da agência reguladora em situações como essa seja necessariamente o registro. O fato da agência reguladora em um determinado momento identificar que é necessária alguma forma ou alguma medida de gestão de risco por parte dela, não quer dizer necessariamente que esta forma seja o registro. Existe uma série de outras medidas que podem ser adotadas pela agência reguladora que não são necessariamente desta ordem. Até porque o registro juridicamente oferece algumas dificuldades, como foi abordado no painel anterior. A figura de registro no país se confunde – isso não é claro quando a gente fala de registro no caso de uma aprovação de eficácia e segurança ou de uma autorização para liberação no mercado. E se a gente entende que existe esse componente de autorização e de liberação no mercado, o que vem à tona, logicamente, é a questão a respeito da comercialização e havendo questões a respeito de

comercialização, isso vai se remeter diretamente a questões constitucionais que o professor tratou aqui, na qual existem entendimentos variados. Existe uma vedação constitucional que pode ser lida como uma vedação pura e simples, que vai vedar e ponto final, ou que pode ser lida com mais sofisticação quando se faz o cotejo dessa vedação com outros valores que também são constitucionalmente protegidos e que a constituição trata com mesmo grau de importância.

Tudo isso que eu estou comentando com vocês, são as questões que estão atualmente em discussão aqui na Anvisa, que, em alguma medida, vai trabalhar no sentido de regular as terapias celulares. Em qual medida é que ainda está na mesa. E certamente o tema será discutido em outras oportunidades, em seminários e discussões como esses, para se debater uma medida mais concreta ou uma proposta melhor desenhada, para analisar se a Anvisa está de fato agindo adequadamente ou se está indo além do que seria necessário neste momento. A avaliação do impacto das medidas que a Anvisa toma, não só nessa área, mas em qualquer ação que ela faça ou que pretenda fazer, está cada vez mais incorporada ao processo de produção normativa da Agência. Então, vocês podem ter certeza que nessas discussões a agência não se furtará a identificar impactos e não estará insensível aos impactos identificados. A gente sabe o quanto a regulação impacta na pesquisa, o quanto a regulação impacta no desenvolvimento comercial, o quanto a regulação impacta no acesso a terapias e a medicamentos. Então esses elementos, essas variáveis certamente serão levadas em conta quando a Anvisa prosseguir a discussão das questões de regulação de terapias celulares. Eu acho que são essas as considerações que eu queria fazer a respeito do que foi discutindo aqui. Fico à disposição e em nome da Diretoria Colegiada agradeço a participação de todos vocês e acredito que certamente foi muito rico o debate, apesar de não ter acompanhado tudo diretamente, mas o produto desse seminário será tratado pela GGSTO, que, em algum momento, vai levar os assuntos aqui tratados para a diretoria colegiada para que todos os diretores tomem conhecimento do que foi discutido aqui e que estejam devidamente informados quando tiverem que tomar alguma decisão a respeito da regulação das terapias celulares. Muito obrigado!



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br



Ministério da
Saúde

