

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM PESQUISAS
COM TERAPIA CELULAR**

BRUNA POCHMANN ZAMBONATO

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM PESQUISAS
COM TERAPIA CELULAR**

BRUNA POCHMANN ZAMBONATO

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Mariano da Rocha Silla
Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Zambonato, Bruna Pochmann
BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E ASPECTOS REGULATÓRIOS EM
PESQUISAS COM TERAPIA CELULAR / Bruna Pochmann
Zambonato. -- 2016.
65 f.

Orientadora: Lucia Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. terapia celular. 2. pesquisa clínica. 3. boas
práticas clínicas. 4. regulação. I. Silla, Lucia,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Lisiane Giardi Paskulin

Dra. Maria Aparecida Lima da Silva

Prof. Dr. José Roberto Goldim

Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

AGRADECIMENTOS

*Agradeço, primeiramente, a Deus, pelo dom da vida, por me dar forças, fé, coragem,
serenidade e por me permitir trabalhar com o que gosto;*

*À Dra. Lucia, pela orientação, colaboração, incentivo e por acreditar em mim e no
meu trabalho;*

*Ao Nathan Bugs, pela ajuda e colaboração para a realização desta dissertação;
Aos colegas de trabalho, que me receberam muito bem no laboratório, contribuíram
para o meu crescimento profissional e tornaram-se além de companheiros para um
bom café, grandes amigos;*

À Dra Márcia Fernandes, pelas contribuições na parte jurídica desta dissertação;

*Ao meu marido, pelas contribuições, pelo amor e pelo apoio incondicional de
sempre;*

*Ao meu casal de “cãopanheiros”, que apesar de não falarem, sempre estão ao meu
lado demonstrando amor e consolo, mesmo quando dormindo;*

*Às minhas amigas da Igreja, irmãs pela fé, que contribuíram orando e me dando
suporte emocional durante todo o tempo;*

*Por último e não menos importante, à minha família, por ser minha base, por me dar
forças e acreditar sempre no meu potencial.*

RESUMO

No campo da pesquisa clínica, o manual de Boas Práticas Clínicas (BPC) é um padrão de qualidade que garante não só que a segurança, os direitos e o bem-estar dos participantes destes estudos sejam protegidos, mas também que a credibilidade e precisão dos dados sejam garantidas. Com o avanço das pesquisas envolvendo terapia celular (TC), são necessários a mesma atenção e acompanhamento dado a ao estudo clínico envolvendo fármacos. Além disso, é necessário que a TC trabalhe de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (BPM) desenvolvendo um alto padrão de qualidade para produção celular. O objetivo deste estudo foi discutir as BPC, BPM e os aspectos regulatórios em pesquisa clínica com TC. Trata-se de uma pesquisa com abordagem qualitativa, de cunho exploratório e com revisão bibliográfica, desenvolvida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Do mesmo modo em que ocorrem com pesquisas farmacológicas, pesquisas com terapia celular devem seguir os parâmetros de BPC e BPM, além de obedecer às legislações pertinentes. É necessário, além de infraestrutura autorizada e capacitada a produzir o produto em estudo, uma equipe multiprofissional treinada, com um amplo conhecimento acerca de BPC, BPM e legislações pertinentes ao tema, garantindo, assim, segurança e rigor na condução deste tipo de estudo.

Descritores: Pesquisa Clínica, Terapia Celular, Célula-tronco, Protocolos, Boas Práticas de Manufatura, Regulação, Lei.

ABSTRACT

In the field of clinical research, the Good Clinical Practice (GCP) manual is a quality standard that ensures not only the safety, rights and welfare of participants, but also that the credibility and accuracy of the data are guaranteed. Due to the advancement in research involving cell therapy (CT), the same attention and monitoring as a clinical study involving drugs becomes necessary. In addition, CT works in compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) developing a high quality standard for cell production. The objective of this study was to discuss GCP, GMP and regulatory aspects of clinical research with CT. This is a qualitative research of exploratory nature and literature review, developed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As with pharmacological research, cell therapy research should follow the GCP and GMP parameters, in addition to complying with the relevant legislation. It is necessary, in addition to an authorized infrastructure capable of producing the product under study, a multi-professional group trained, with a wide knowledge about GCP, GMP and relevant legislations, thus ensuring safety and rigor in the conduction of this type of study.

Keywords: Clinical Trial, Cell Therapy, Stem Cell, Protocols, Good Manufacturing Practices, Regulation, Law.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Mapa mundial com o número de estudos com terapia celular por região Página 31

Figura 2 Estratégia de busca de referências bibliográficas Página 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resoluções da ANVISA que tratam sobre o uso de células Página 27

LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas práticas clínicas
BPM	Boas práticas de manufatura
BPFM	Boas práticas de fabricação de medicamentos
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão nacional de ética em pesquisa
CRF	<i>Case Report Form</i>
CTC	Centro de tecnologia celular
CTTC-HCPA	Centro de Tecnologia e Terapia Celular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
CTA	Célula-tronco adulta
CTE	Célula-tronco embrionária
CTH	Célula-tronco hematopoiética
CTM	Célula-tronco mesenquimal
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good clinical practices</i>
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
NK	<i>Natural killer</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Pesquisa clínica
PP	Pesquisador principal
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TC	Terapia celular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de célula-tronco hematopoiética

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	16
2.2 PRIMEIRA PARTE: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E BOAS PRÁTICAS DE MANUFATURA EM PESQUISAS.....	17
2.2.1 Pesquisa Clínica.....	17
2.2.2 Boas Práticas Clínicas.....	18
2.2.2.1 Fases de Pesquisa.....	19
2.2.2.1.1 Pesquisa de Fase I.....	19
2.2.2.1.2 Pesquisa de Fase II.....	20
2.2.2.1.3 Pesquisa de Fase III.....	20
2.2.2.1.4 Pesquisa de Fase IV	21
2.2.2.2 Protocolos de Pesquisa.....	21
2.2.2.3 Consentimento Livre e Esclarecido	21
2.2.2.4 Responsabilidade do Patrocinador.....	22
2.2.2.5 Pesquisador Principal e Equipe Multiprofissional	22
2.2.2.6 Documentos Obrigatórios.....	24
2.2.3 Boas Práticas de Fabricação.....	26
2.3 SEGUNDA PARTE: ASPECTOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA.	27
2.4 TERCEIRA PARTE: O USO DE TERAPIA CELULAR EM PESQUISAS	31
2.4.1 Células-tronco e Terapia Celular	31
2.4.2 Terapia celular e pesquisas envolvendo seu uso.....	32
2.4.3 Centro de Tecnologia Celular.....	35
2.4.3.1 Pesquisas desenvolvidas pelo CTTC-HCPA.....	36
3. JUSTIFICATIVA.....	39
4. OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo geral	40
4.2 Objetivos específicos.....	40
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
6. ARTIGO	45
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65

8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	66
-------------------------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

Pesquisa clínica (PC) é qualquer investigação científica realizada em seres humanos que tenha como objetivo avaliar os efeitos de produtos em análise (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). Seu desenvolvimento ocorreu através da averiguação de novos fármacos, pesquisando segurança e eficácia em voluntários saudáveis e doentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Boas práticas clínicas (BPC) são caracterizadas como um padrão de qualidade utilizado em todos os estudos que envolvam a participação de seres humanos. A utilização deste padrão de qualidade garante não só que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes sejam protegidos, como também, que a credibilidade e precisão dos dados e dos resultados do estudo clínico sejam garantidas (HOECHST-MARION ROUSSEL, 1997).

Atualmente, pesquisas com células-tronco, que são células capazes de se diferenciar em diversos tecidos, estão em crescimento para o tratamento de diversas condições. A pesquisa envolvendo o uso dessas células é um campo em franca expansão e de interesse científico, visto o potencial terapêutico e regenerativo dessas células, sendo considerada uma grande promessa para o tratamento de diversas patologias (TROUNSON et al, 2011; AU et al, 2012).

Diversos estudos clínicos estão sendo desenhados para avaliar a eficácia e segurança da terapia celular em humanos (AU et al, 2012). Segundo o *clinicaltrials.gov*, uma base de dados online mundialmente utilizada, podemos encontrar aproximadamente 226.700 estudos registrados, sendo quase 31.000 ensaios clínicos com terapia celular (USA, 2016).

Com o aumento do número de estudos clínicos em terapia celular, onde o “medicamento” administrado são células com potencial terapêutico, são necessários a mesma atenção e acompanhamento dados ao estudo clínico envolvendo fármacos. É de fundamental importância investigar a dosagem correta, segurança, exequibilidade, possíveis eventos adversos e benefícios dessa nova abordagem terapêutica. Os ensaios clínicos que objetivem comprovar a eficácia terapêutica de células expandidas *ex-vivo* devem obedecer às mesmas diretrizes de PC estabelecidas nas legislações vigentes e seguir os manuais de BPC.

É necessário pontuar que, ao contrário das pesquisas da indústria farmacêutica, a maioria das pesquisas envolvendo células expandidas em laboratório ocorre no ambiente acadêmico, onde os pesquisadores não são necessariamente treinados em BPC e não tem infraestrutura adequada.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) há um Centro de Tecnologia e Terapia Celular (CTTC-HCPA) em funcionamento que desenvolve PC com terapia celular. O CTTC trabalha de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (do inglês – Good Manufacturing Practices – GMP), desenvolvendo um alto padrão de qualidade para produção celular.

Garantimos a segurança do paciente em uso de terapia celular não só através da produção celular de acordo com as Boas Práticas de Manufatura (BPM), mas também aplicando às BPC. O estabelecimento das BPC associados às BPM soma ao processo de produção celular, por si só bastante complexo, todo um repertório regulatório ainda não estabelecido e não seguido no Brasil. Embora, a priori, células são “fármacos” biológicos, os riscos associados não estão incluídos nas BPC. A complexidade de se associar BPM com BPC pode levantar questões éticas e inconsistências relevantes, insuspeitadas.

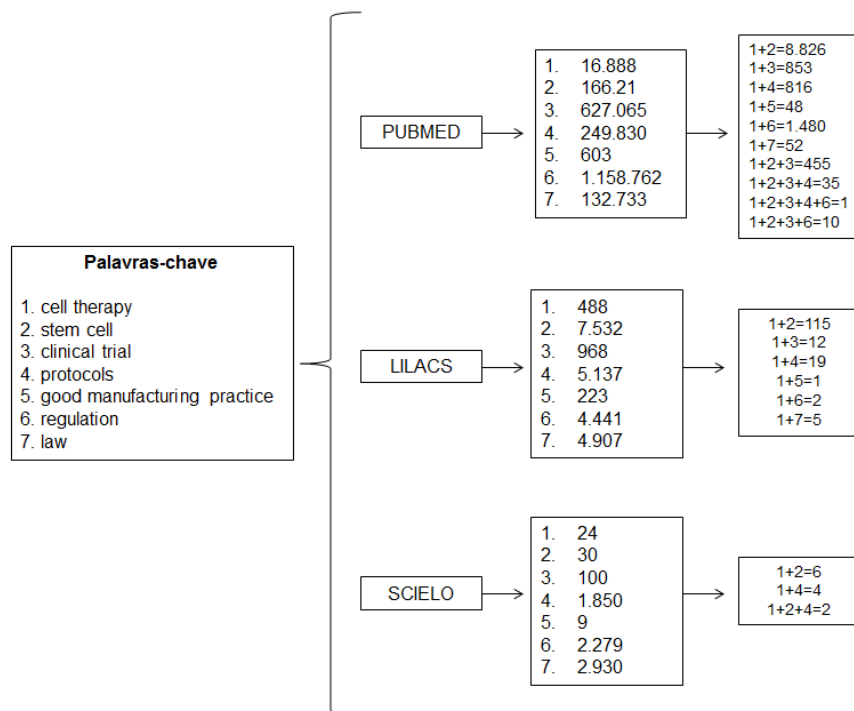
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A revisão de literatura abrange a caracterização de pesquisa clínica, boas práticas clínicas, boas práticas de produção e regulamentação com o foco em terapia celular no Brasil. A estratégia de busca foi realizada através das bases de dados: Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS, na qual se buscou artigos disponíveis online, em todas as línguas, através dos termos “Clinical Trial”, “Cell Therapy”, “Stem cell”, “Protocols”, “Good Manufacturing Practice”, “Regulation” e “Law” e suas combinações.

Além disso, utilizou-se também capítulos de livros, o website clinicaltrials.gov, busca na web, artigos conhecidos pelo grupo de pesquisa e legislações pertinentes ao tema.

Figura 2: Estratégia de busca de referências bibliográficas



Fonte: Elaborado pela autora (2016).

2.2 PRIMEIRA PARTE: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E BOAS PRÁTICAS DE MANUFATURA EM PESQUISAS

2.2.1 Pesquisa Clínica

Pesquisa clínica (PC) é definida como uma investigação científica em seres humanos com o objetivo de analisar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos e observar os possíveis eventos adversos dos produtos em averiguação (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012). O desenvolvimento da PC ocorreu através da investigação de novos fármacos, pesquisando a sua segurança e eficácia em voluntários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Através do Código de Nuremberg em 1947 que começou a ser discutido os critérios para desenvolvimento de pesquisas com seres humanos, incluindo, entre outros aspectos, a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os princípios éticos foram incrementados em 1964 através da Declaração de Helsinque e a harmonização das pesquisas a nível mundial ocorreu em 1990 através da Conferência Internacional da Harmonização, sendo implementadas as boas práticas clínicas (BPC) em 1996 (GOLDIM, 2015).

No Brasil, a PC foi regulamentada pela Resolução número 196 do Conselho Nacional de Saúde, que aprovou e regulou as normas de PC envolvendo seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). A legislação em vigor, atualmente, é a Resolução número 466 de 12 de dezembro de 2012, que regula as pesquisas com seres humanos. Essa resolução apresenta aspectos éticos, TCLE, riscos e benefícios, protocolo de pesquisa, sistema CEP/CONEP, responsabilidades do pesquisador, entre outros itens de regulamentação da pesquisa com seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O Brasil também segue o manual Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas e Boas Práticas Clínicas - Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) para garantir que os estudos sigam as diretrizes de boas práticas clínicas (LARANJEIRA et al., 2007).

2.2.2 Boas Práticas Clínicas

Boas Práticas Clínicas (BPC) são caracterizadas como um padrão de qualidade científico e ético utilizados em pesquisas que envolvem a participação de seres humanos. Esse padrão de qualidade se caracteriza por englobar o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos, garantindo que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade e precisão, além de proteger os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes de pesquisa (OPAS, 2005).

As BPC são apresentadas em forma de um manual que garante que todas as pesquisas clínicas envolvendo seres humanos sigam um padrão de qualidade. O manual de BPC deve ser utilizado em conjunto com os princípios éticos e com as normas regulatórias aplicáveis (HOECHST-MARION ROUSSEL, 1997).

Os princípios das BPC incluem que em toda PC deverá prevalecer o bem estar do participante, assim como, deverá ser garantido respeito à sua integridade física e psíquica. Além disso, os princípios éticos que estão, principalmente, na Declaração de Helsinque devem ser atendidos, assegurando respeito, beneficência e justiça aos participantes de pesquisa (OPAS, 2005). Da mesma forma, os estudos deverão seguir e cumprir o protocolo de pesquisa, que deverá ter sido aprovado por órgão competente e todos os participantes deverão assinar um TCLE (OPAS, 2005).

O manual Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas possui nove capítulos mais cinco anexos, contendo, principalmente, princípios, TCLE, responsabilidades do investigador e patrocinador e protocolo (OPAS, 2005). Já o Boas Práticas Clínicas MERCOSUL possui 13 capítulos mais anexos, contemplando itens como obrigações, requisitos e documentos (MERCOSUL, 1996).

A seguir, serão discutidos alguns itens importantes que constam nos manuais de BPC.

2.2.2.1 Fases de Pesquisa

2.2.2.1.1 Pesquisa de Fase I

Pesquisas de Fase I são o primeiro estudo a serem realizados em seres humanos e são compostos por um baixo número de participantes, voluntários e, geralmente, saudáveis. Em algumas patologias específicas, como o câncer, por exemplo, são incluídos pacientes doentes que não apresentaram resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais a nova droga poderá oferecer algum benefício terapêutico. Estas pesquisas têm de 10 a 80 participantes, não ultrapassando 100 e são desenhadas para estabelecer a dose do medicamento em estudo, segurança, tolerabilidade terapêutica e farmacocinética. A recomendação é que a dose máxima administrada seja 1/10 da dose segura nos estudos pré-clínicos e que os sujeitos não sejam expostos a mais de três doses. Ao fim desta fase, são estabelecidos a dose e o regime posológico, bem como, realiza-se uma avaliação de segurança do preparado (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.2 Pesquisa de Fase II

Essa fase de pesquisa, também chamada de pesquisa terapêutica piloto, visa avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do produto em investigação. Ela pode ser dividida em fase 2a, na qual doses são testadas em amostras pequenas de pessoas e, geralmente, em uma única dose. Já na fase 2b são incluídas amostras maiores de pacientes, cerca de 100 a 1000 participantes. Nesta fase já é possível verificar a ocorrência de alguns eventos adversos, estabelecer a relação dano-benefício e determinar os intervalos de dose e o regime de administração (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.3 Pesquisa de Fase III

Após os estudos fases 1 e 2 demonstrarem de forma clara quais os riscos associados à nova droga, segurança e efeito terapêutico potencial, a fase 3, ou pesquisa terapêutica ampliada, busca avaliar o resultado risco/benefício a curto e longo prazo e se os efeitos terapêuticos tem significância estatística e relevância clínica. É realizada com um número superior a 3000 participantes e geralmente é feita em inúmeras instituições, incluindo, frequentemente, centros em outros países. Pode ser proposta por indústrias farmacêuticas ou grupo de pesquisadores independentes para comparar o novo produto com o tratamento reconhecido como sendo padrão; não havendo tratamento padrão, é feita a comparação com placebo. É importante nesta fase o monitoramento clínico continuado (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.1.4 Pesquisa de Fase IV

Esta fase é realizada já com o produto comercializado. Ela serve para confirmar o valor terapêutico, estabelecer a incidência de reações adversas já conhecidas ou documentar e acompanhar as novas - que ainda não se tinha conhecimento - especialmente, toxicidade, interações medicamentosas e segurança. É nesta fase que se realizam os estudos de farmacoepidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência (GOLDIM, 2007; MERCOSUL, 1996).

2.2.2.2 Protocolos de Pesquisa

Protocolo é o nome dado ao documento que deve conter: título, nome do pesquisador, nome dos centros, colaboradores e profissão, nome do patrocinador, se houver, objetivo e motivos para execução do estudo, aspectos éticos, cronograma, descrição do estudo, critérios de seleção dos participantes, tratamentos envolvidos, métodos de avaliação da eficácia e dos eventos adversos, procedimentos para o registro da informação, métodos para avaliação das informações e metodologia estatística, bibliografia consultada, resumo, formulários para registro clínico dos indivíduos, princípios ativos ou placebos, combinações e modificações, quando houver (OPAS, 2005).

2.2.2.3 Consentimento Livre e Esclarecido

Processo pelo qual o participante de pesquisa afirma a voluntariedade e aceite em participar do estudo após receber todas as informações pertinentes e sanar suas dúvidas. O TCLE é o documento em que o participante e o pesquisador assinam e datam para documentar esse aceite. Esse documento deve ser obtido antes de iniciar a participação do indivíduo no estudo e deve conter informações

sobre o estudo, objetivos, tratamentos, procedimentos, riscos e benefícios, garantia de confidencialidade, duração, que a participação é voluntária e que o participante pode se retirar do estudo a qualquer momento (OPAS, 2005).

2.2.2.4 Responsabilidade do Patrocinador

O patrocinador é o responsável por desenhar o estudo, designar médicos para assessoramento, selecionar o investigador principal, designar tarefas e funções relacionadas ao estudo, financiamento, notificação/submissão às autoridades regulatórias, informações sobre o produto, fabricação, acondicionamento, etiquetagem e codificação do produto, fornecimento e manipulação do produto, garantia de qualidade e controle de qualidade, administração do estudo, manipulação de dados e custódia dos registros, acesso aos registros, informação de segurança, relatório de reações adversas ao produto, monitoramento, auditoria, relatórios e transferência de suas tarefas para uma organização de investigação por contrato (OPAS, 2005).

2.2.2.5 Pesquisador Principal e Equipe Multiprofissional

O pesquisador principal (PP) é o responsável pela realização da PC de acordo com as BPC e legislações pertinentes. Ele deverá ser apto para tal função e conhecer profundamente o produto em investigação (OPAS, 2005).

O correto registro, armazenamento, confidencialidade e rastreamento das informações, assim como manter registros atualizados ao comitê de ética em pesquisa (CEP), aplicar o TCLE, cuidar adequadamente do material de estudo, são algumas de suas atribuições (OPAS, 2005).

Durante e após o estudo deverá ser garantido ao participante de pesquisa atendimento médico apropriado em caso de evento adverso e o médico responsável por ele deve ser informado sobre sua participação no ensaio clínico. Se no término do estudo a interrupção do produto em investigação colocar o participante em risco, deverá haver continuidade do tratamento (OPAS, 2005).

O protocolo deverá ser seguido e deverá conter todas as informações acerca do estudo e todos os dados coletados deverão ser consistentes, legíveis e deverão ser guardados por no mínimo dois anos após aprovação do produto (OPAS, 2005).

Quando não há patrocinador, o PP é o responsável por desempenhar todas as responsabilidades do patrocinador, realizando desde o custeio da pesquisa até a fabricação do produto, sendo muito importante garantir as boas práticas de fabricação (OPAS, 2005).

Além disso, o PP deverá dispor de uma equipe multidisciplinar qualificada e que esteja informada sobre o protocolo através de treinamentos (OPAS, 2005). Para a equipe multidisciplinar de profissionais atuar, eles devem ser devidamente capacitados e possuir funções e deveres bem estabelecidos, segundo o manual de BPC. Essa equipe poderá receber algumas funções delegadas pelo PP, que deverá manter uma lista atualizada, datada e assinada com tais informações. Essa equipe, geralmente, é formada por médicos pesquisadores, coordenadores de estudos clínicos, enfermeiros e pessoal administrativo, podendo, também, incluir outros profissionais como farmacêuticos, biomédicos, nutricionistas, fisioterapeutas, entre outros. Além disso, o centro deve ser especialmente preparado para o desenvolvimento da pesquisa clínica (CARNEIRO; ANDRADE; BASTOS, 2009).

2.2.2.6 Documentos Obrigatórios

Existem alguns documentos que são obrigatórios para realizar o desenvolvimento de um ensaio clínico. Com eles é possível garantir a qualidade dos dados produzidos e demonstrar o cumprimento das BPC e de exigências regulatórias (OPAS, 2005).

Os documentos essenciais para o início de um ensaio clínico são: brochura do investigador; ficha clínica (CRF, do inglês *case report form*), informações fornecidas aos participantes no formato de TCLE, anúncios ou panfletos; aspectos financeiros do estudo, como acordo entre investigador, instituição e patrocinador; seguro, quando requerido; acordo assinado entre as partes envolvidas no estudo; aprovação do estudo no CEP pertinente; composição do CEP documentando que ele é constituído de acordo com as BPC; autorização/aprovação/notificação do protocolo à autoridade regulatória, quando necessário; *curriculum vitae* e documentos que evidenciem as aptidões do investigador; valores de referência para procedimentos médicos/laboratoriais/técnicas e/ou testes incluídos no protocolo; documento que comprove a adequabilidade da instalação para realizar testes requeridos e sustentar confiabilidade dos resultados; amostra da etiqueta fixada no recipiente do produto em investigação, com o cumprimento de regulamentações aplicáveis de etiquetagem; instrução para manipulação do produto; registro de envio do produto, com data, lote e método de transporte; certificado de análise do produto, com identidade, pureza e potência; procedimentos de decodificação para estudos cegos; lista máster de designação randomizada; relatório de monitoramento pré-estudo, documentando que o centro é adequado para o estudo e relatório de monitoramento de início do estudo, documentando que os procedimentos foram revisados com o investigador e equipe (OPAS, 2005).

Durante a condução do estudo, além de ter os documentos relatados anteriormente em arquivo, são necessários: atualização da brochura do investigador; qualquer revisão referente a protocolo, TCLE ou qualquer informação escrita entregue aos participantes; aprovação do CEP para emendas do protocolo, TCLE ou informações entregues; autorização/aprovação/notificação de emendas à autoridade regulatória; atualização de valores/variações de procedimentos técnicos/testes médicos/laboratoriais; atualização de documentos de que os testes continuam sendo adequados durante o estudo; documento de envio do produto; certificado de análise de novos lotes; relatório de visitas de monitoramento; documentar comunicações relevantes como cartas, notas de assembleias e notas de ligações telefônicas; documentos fonte, registrando a existência do participante e comprovando integridade dos dados coletados; fichas clínicas assinadas, datadas e preenchidas; documento com correções das fichas clínicas; notificação do investigador ao patrocinador sobre eventos adversos graves e relatórios relacionados; notificação às autoridades regulatórias e CEP sobre reações adversas graves inesperadas e informações de segurança; notificação do patrocinador ao investigador sobre informações de segurança; relatórios parciais ou anuais ao CEP e autoridades; lista de seleção de participantes; lista de códigos de identificação dos participantes; contabilidade do produto; folha de assinaturas e rubricas de todas as pessoas autorizadas a registrar dados e/ou correções nas fichas clínicas; registro de fluidos corporais/amostras de tecidos retidos, se houver (OPAS, 2005).

Após concluir o ensaio clínico, além de todos os documentos anteriores, também deverão constar no arquivo: contabilidade do produto; documentação de destruição do produto não utilizado; lista completa de código de identificação dos participantes; certificado de auditoria, se necessário; relatório final de monitoramento

de encerramento do estudo; designação do tratamento e documentação de decodificação; relatório final do investigador ao CEP e autoridades regulatórias, quando aplicável e relatório do estudo clínico, documentando resultados e interpretação do estudo (OPAS, 2005).

2.2.3 Boas Práticas de Fabricação

Boas práticas de fabricação envolvem o uso de instrumentação adequada e da adoção de procedimentos adequados por pessoal treinado (GIROLAMO *et al.*, 2014). Este regulamento garante que os produtos produzidos sejam seguros, puros, e eficazes. Assim, todos os aspectos da fabricação devem ser monitorados: gestão de garantia de qualidade, pessoal, instalações e equipamento, documentação, produção e controle de qualidade (SENSEBÉ; BOURIN; TARTE, 2011).

As boas práticas de fabricação de medicamentos (BPFM) são regidas pela resolução número 17 de 2010 e se destina a todas as operações envolvidas com a produção de medicamentos, incluindo ensaios clínicos. Segundo as BPFM deverá ser assegurada a garantia de qualidade do produto (ANVISA, 2010a).

As BPFM são aplicadas para assegurar que os produtos sejam produzidos com alto padrão de qualidade, apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro, além de diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, como: contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto (ANVISA, 2010a).

O pessoal deve ser qualificado e ser em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades de produção, bem como participar de treinamentos periódicos. As instalações devem ser adequadas e os equipamentos e materiais devem ser compatíveis com as operações realizadas. Deve haver auto-

inspeção e auditorias de qualidade e a documentação de todos os processos deve estar impressas e facilmente disponíveis (ANVISA, 2010a).

O ambiente deve possuir alto nível de sanitização e higiene abrangendo tanto pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção quanto qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto (ANVISA, 2010a).

2.3 SEGUNDA PARTE: ASPECTOS REGULATÓRIOS DA PESQUISA CLÍNICA

A Constituição Federal do Brasil tem como um de seus fundamentos a dignidade da pessoa humana e engloba a saúde como um direito social. A saúde é tida como um direito de todos e dever do Estado, tendo as ações e serviços públicos de saúde, integradas a uma rede regionalizada e hierarquizada, um sistema único, que possui como diretrizes a descentralização, o atendimento integral e a participação da comunidade (BRASIL, 1988).

Ainda no que se refere ao tema saúde, a Constituição Federal, estabelece no § 4º do seu artigo 199:

[...]

§ 4º A lei disporá sobre as condições e os requisitos que facilitem a remoção de órgãos, tecidos e substâncias humanas para fins de transplante, pesquisa e tratamento, bem como a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus derivados, sendo vedado todo tipo de comercialização.

[...]

A partir do que cita esta determinação, que é de hierarquia máxima na ordem jurídica nacional, deve ocorrer a regulamentação envolvendo terapia e pesquisas com células humanas.

Apesar da vigência da Lei nº 9.434/1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e da Lei nº 11.105/2005, que estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados e seus derivados, verifica-se que a legislação nacional não contempla de forma satisfatória os procedimentos de pesquisa e terapia celular, limitando-se a apresentar algumas resoluções técnicas editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 1997; BRASIL, 2005).

Apesar disso, a ANVISA participou significativamente no processo de regulação de PC com TC, aprovando oito Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e submetendo cinco consultas públicas do ano de 2003 a 2013 (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). Até 2009, a ANVISA apenas regulava aspectos concentrados no sangue, medula óssea e células reprodutivas (FREITAS, 2015). Com a implementação da RDC número nove, de 14 de março de 2011, foram estabelecidos os requisitos técnicos e sanitários mínimos que um centro de tecnologia celular deve possuir, resultando na criação de normas para a produção, armazenamento e distribuição de derivados avançados de terapia celular. Apesar dessa RDC, o Brasil ainda não possui uma regulamentação específica sobre o tema, não havendo normas que determinem quais procedimentos e ensaios devem ser realizados para que a TC seja usada com segurança e eficácia em humanos (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015).

As resoluções da ANVISA em vigor que se aplicam ao manuseio celular estão resumidas na tabela abaixo.

Tabela 1 - Resoluções da ANVISA que tratam sobre o uso de células

Resolução	Ementa	Referência
RDC nº 56 / 2010	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos laboratórios de processamento de células progenitoras hematopoéticas (CPH) provenientes de medula óssea e sangue periférico e bancos de sangue de cordão umbilical e placentário, para finalidade de transplante convencional.	ANVISA, 2010b
RDC nº 9 / 2011	Dispõe sobre o funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular para fins de pesquisa clínica e terapia.	ANVISA, 2011a
RDC nº 23 / 2011	Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos.	ANVISA, 2011b
RDC nº 19 / 2012	Altera o Art. 90 e revoga os artigos 79, 80, 81, 82, 83, 84 e	ANVISA, 2012

	os Anexos I e II da RDC nº 56 de 2010.	
RDC nº 34 / 2014	Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Regulamento Sanitário que estabelece os requisitos de boas práticas para serviços de hemoterapia que desenvolvam atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue e para serviços de saúde que realizem procedimentos transfusionais, incluindo captação de doadores, coleta, processamento, testagem, controle de qualidade e proteção ao doador e ao receptor, armazenamento, distribuição, transporte e transfusão.	ANVISA, 2014
RDC nº 72 / 2016	Altera a redação dos arts.19, 20, 21 e 22 da RDC nº 23 de 2011.	ANVISA, 2016a
RDC nº 75 / 2016	Altera alguns artigos da RDC Nº 34 de 2014.	ANVISA, 2016b

Fonte: Elaborado pela autora. 2016.

2.4 TERCEIRA PARTE: O USO DE TERAPIA CELULAR EM PESQUISAS

2.4.1 Células-tronco e Terapia Celular

A terapia celular é uma opção de tratamento que envolve o uso de células humanas e está sendo estudada para o tratamento de diversas patologias. Ela é definida como a administração de células inteiras vivas ou da maturação de uma população celular específica em um doente (AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY, 2016). Para realizar a TC, podem ser usadas células tecido específicas e células-tronco provenientes de sangue periférico, medula óssea e cordão umbilical (INCTC, 2016). Células-tronco são células que possuem propriedade de autorrenovação, mantendo-se indiferenciadas e, também, capacidade de diferenciação em linhagens celulares distintas (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014).

As células-tronco são divididas em células-tronco embrionárias (CTE) e células-tronco adultas (CTA). As CTE são células derivadas da massa celular interna do blastocisto embrionário e as CTA são obtidas a partir de diferentes tipos de tecidos como medula óssea, polpa dentária, células progenitoras neurais, sangue de cordão umbilical, entre outros. As CTA mais conhecidas e primeiramente estudadas foram as células-tronco hematopoiéticas (CTH) que são usadas para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH é a única terapia celular com indicações estabelecidas e eficácia comprovada (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014).

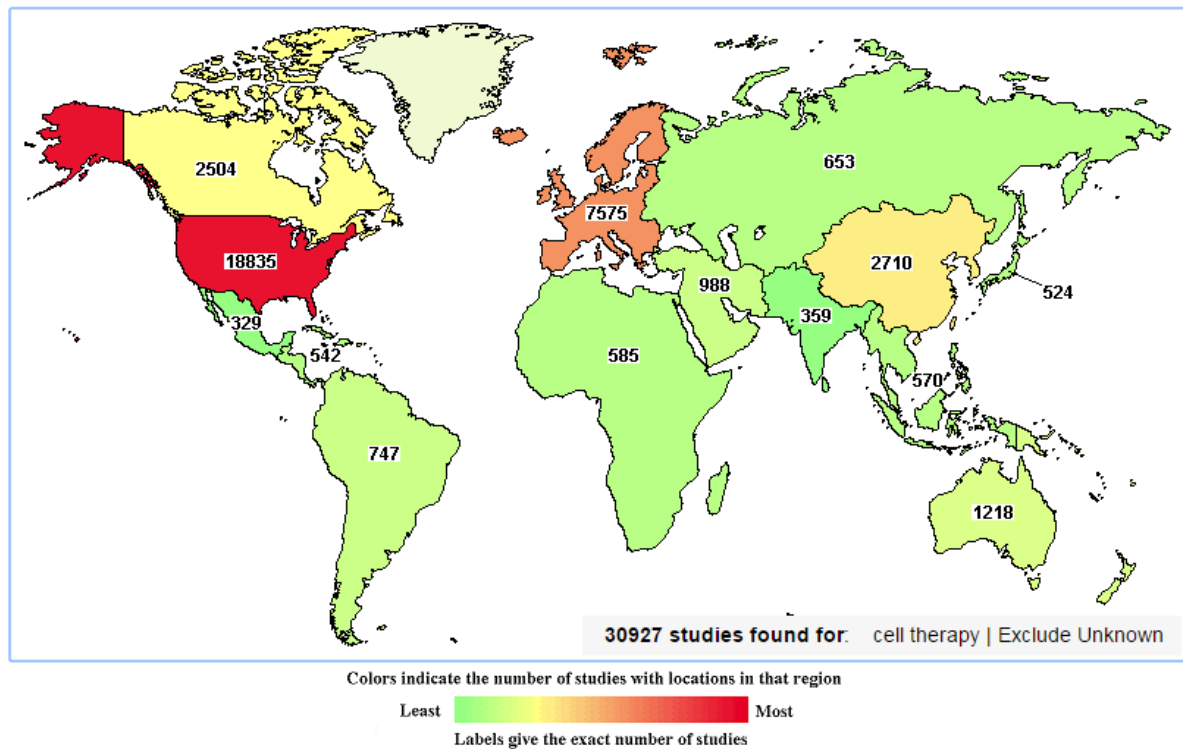
Atualmente, diversos estudos com terapia celular estão em desenvolvimento para tratar diferentes patologias. Ensaios clínicos que utilizam CTA estão sendo realizados para tratar doenças cardíacas, diabetes, lesão medular, distúrbios neurológicos, doenças hepáticas e intestinais, lesão da retina, distrofias musculares,

entre outros (AL-RUBEAI; NACIRI, 2014). Já estudos que utilizam células tecido específicas, como células *natural killer* (NK), células T, células dendríticas e ilhotas pancreáticas estão sendo desenvolvidos para o tratamento de doenças como leucemias agudas, mieloma múltiplo, tumores sólidos, doença do enxerto contra o hospedeiro, diabetes, entre outras (USA, 2016). Espera-se que no futuro a terapia celular possa tratar doenças atualmente incuráveis (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015).

2.4.2 Terapia celular e pesquisas envolvendo seu uso

Diversos estudos clínicos estão sendo realizados com terapia celular para o tratamento de diferentes patologias, chegando a quase 31.000 estudos no mundo (USA, 2016). Segundo o *clinicaltrials.gov*, uma base de dados online mundialmente utilizada, podemos encontrar aproximadamente 226.700 estudos registrados. Destes, cerca de 31.000 são ensaios clínicos com terapia celular, sendo quase 500 destes realizados no Brasil, conforme mostra a Figura 1 (USA, 2016). No Brasil, há o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), para cadastro de estudos experimentais e não experimentais. Atualmente, estão registrados aproximadamente 3.300 estudos, sendo que entre estes, não há registro de qualquer estudo clínico em terapia celular (MINISTERIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 1 - Mapa mundial com o número de estudos com terapia celular por região.



Fonte: Clinical trials (2016).

Na Europa, desde 2001, os produtos com terapia gênica, terapia com células somáticas e engenharia de tecidos, também são considerados como droga. Assim, eles devem cumprir as mesmas condições rigorosas exigidas para a produção de drogas, principalmente, definindo sua atividade, eficácia, segurança e dose necessária, assim como, serem produzidas de acordo com as BPM (GIROLAMO *et al.*, 2014, NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). As células também são consideradas medicamento de terapia avançada e são produzidas sob o Regulamento Europeu número 1.394/2007, que contém regras para a autorização, supervisão e requisitos técnicos relativos ao resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo. Além disso, a produção celular deve estar de acordo com as BPM (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013).

A Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América (EUA), publicou em 2012, um artigo descrevendo como eles regulamentam as pesquisas envolvendo terapia celular para uma aplicação segura e correta, ressaltando que, assim como em outros ensaios clínicos, o uso de terapia celular deve testar a segurança, a identidade, a pureza e a potência do produto em estudo (AU *et al*, 2012). Nos EUA, a produção de qualquer célula humana e produtos à base de tecido, devem cumprir requisitos de boas práticas de tecidos, nos termos do Código de Regulamentos Federais no que diz respeito à instalação, controle ambiental, equipamentos, insumos e reagentes, recuperação, processamento e controle de processos, controles de rotulagem, armazenamento, distribuição e elegibilidade do doador, com triagem e testes (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013). Assim como no Brasil, nos EUA existem apenas regulações com diretrizes e normas sobre como desenvolver estudos com terapia celular, mas seu uso ainda não é comercializado.

Na Austrália, desde 2011, existe uma regulamentação para agentes biológicos que se aplica a tecidos e células humanas. Agentes biológicos são divididos em quatro classes, de acordo com diferentes níveis de risco, baseado no grau de manipulação e a proximidade do uso pretendido com sua função biológica inicial (VON TIGERSTROM, 2015).

No Brasil, a única terapia celular regulamentada e rotineiramente utilizada é o TCTH (NARAHASHI; CARVALHO; ARAÚJO, 2015). Para a produção e utilização de células humanas e seus derivados para TC e PC deve-se usar o regulamento da Resolução número nove, de 16 de março de 2011, que estabelece as normas para funcionamento dos Centros de Tecnologia Celular (CTC). O CTC é um serviço que deverá dispor de instalações físicas, recursos humanos, equipamentos, materiais e

reagentes adequados para a produção de células destinada ao uso em humanos (ANVISA, 2011).

2.4.3 Centro de Tecnologia Celular

A RDC nº 9 se aplica a todas as instituições ou estabelecimentos comerciais, públicos ou privados, que realizam atividades com células humanas e seus derivados com a finalidade de ensaios clínicos e/ou terapia, com exceção de: pesquisa básica e pré-clínica; células-tronco hematopoiéticas para utilização em transplantes de medula óssea convencional; células germinativas, tecidos germinativos e embriões humanos para fins reprodutivos. Esta resolução define CTC como o responsável por todo o ciclo de produção das células e seus derivados, incluindo coleta, processamento, armazenamento, testes de controle de qualidade, acondicionamento, liberação para uso e transporte de produtos de terapia celular. O CTC pode ser classificado em tipo 1 ou tipo 2 de acordo com suas atividades (ANVISA, 2011, FREITAS, 2015).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre existe um CTC do tipo 2 desde 2008, localizado na sala 12215, no segundo andar do Centro de Pesquisa Experimental da referida instituição. O Centro de Tecnologia e Terapia Celular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CTTC-HCPA) possui o fim específico de realizar atividades com células-tronco humanas ou tecido-específicas, adultas, autólogas ou alogênicas, a fresco ou criopreservadas, com ou sem cultivo, com ou sem manipulação extensa para uso em pesquisa clínica com terapia celular, mantendo sob seu restrito controle todo o produto celular processado e seus derivados, cujos procedimentos técnicos

estão previstos em procedimentos operacionais padrão (POP) específicos (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

As atividades desenvolvidas pelo CTTC-HCPA são: orientação para coleta de material biológico para processamento; transporte de amostras de material biológico para processamento; transporte do produto celular; registros relativos ao doador e de todos os procedimentos realizados; separação de células mononucleares de sangue periférico e medula óssea; procedimentos de cultivo e expansão celular; testes de controle de qualidade do produto celular e seus derivados; criopreservação; pesquisa de novas tecnologias na área de terapia celular; desenho e condução de ensaios clínicos e promoção da formação técnico-científica na área da terapia celular (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

A infraestrutura física do CTTC-HCPA é constituída por oito ambientes onde estão distribuídos os diversos equipamentos necessários para a execução de todas as atividades técnicas e administrativas, contando com uma sala limpa equipada com filtro e restrição de partículas para a produção celular (CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR, 2015/2016).

2.4.3.1 Pesquisas desenvolvidas pelo CTTC-HCPA

No CTTC-HCPA, estudos clínicos com terapia celular estão em andamento, envolvendo, principalmente, o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) e células NK.

Células-tronco mesenquimais são células progenitoras, multipotentes, capazes de se diferenciar em adipócitos, condroblastos e osteoblastos e de secretar

diversos mediadores, possuindo propriedade imunomoduladora (SENSEBÉ; GADELORGE; FLEURY-CAPPELLESSO, 2013). O mecanismo dessa propriedade imunomoduladora ainda não é bem compreendido, mas sabe-se que as CTM interagem com células do sistema imune, como as células NK, monócitos e células T regulatórias fazendo-as atuar com perfil antiinflamatório (IANNI et al., 2008; SPAGGIARI et al., 2006).

Atualmente, dois projetos os quais utilizam CTM para terapia celular estão em andamento. Um é o "Estudo fase II, randomizado, sobre o emprego de células-tronco mesenquimais como tratamento de primeira linha para a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda resistente aos esteroides" que está em fase de recrutamento e quatro participantes já foram incluídos. O outro é o "Estudo piloto para o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de úlcera de membros inferiores de portadores de anemia falciforme" que está aprovado e em fase de iniciar o recrutamento.

Células NK são um subtipo de linfócitos importantes do sistema inato que possuem habilidade de lisar células tumorais e células infectadas por vírus. Fenotipicamente são definidas pela expressão de CD56 e CD16 e ausência de receptor CD3 (FARAG *et al.*, 2002). Essas células são reguladas pelo balanço de sinais entre os receptores ativatórios e inibitórios. Estudos demonstram que o uso de células NK HLA haploidênticas no TCTH otimiza a enxertia, reduz a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e previne a recorrência de leucemia, apresentando papel na vigilância tumoral (RUGGERI *et al.*, 2002).

No momento, dois projetos clínicos usando célula NK estão aprovados e serão iniciados em breve. Um é o "Ensaio clínico de fase I/II para testar a segurança e exequibilidade da terapia com células *natural killer* IL-21 expandidas para o

tratamento de leucemia mielóide aguda recidiva/refratária" e outro é o "Estudo fase I/II para testar a segurança e viabilidade do emprego de células *natural killer* em pacientes com leucemia mielóide crônica candidatos à realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas".

Para produção desses produtos celulares, o CTTC-HCPA garante um alto padrão de qualidade para produção e acompanhamento de seus estudos trabalhando de acordo com as BPM e as BPC.

3. JUSTIFICATIVA

Estudos com terapia celular são recentes e ainda não são totalmente regulamentados no Brasil, existindo apenas algumas normativas para o seu desenvolvimento. Além disso, não há quaisquer estudos que citem a importância e adequação de BPC em pesquisas com TC.

Considerando que o CTTC-HCPA já possui ensaios clínicos aprovados os quais já estão em desenvolvimento para o uso de terapia celular em humanos e que o mesmo aplica BPC somado à BPM, é necessário esclarecer a aplicação dessas duas práticas associadas às legislações pertinentes.

Considerando, ainda, que o HCPA se adequa aos padrões de qualidade e segurança segundo a acreditação da *Joint Commission Internacional* e que estudos clínicos envolvendo o uso de terapia celular em humanos estão em desenvolvimento nesta instituição, este estudo é importante para garantir maior segurança aos participantes envolvidos nesses estudos.

Assim, este trabalho discute sobre as necessidades de aplicar boas práticas clínicas e os aspectos regulatórios em pesquisas clínicas com terapia celular no Brasil visando maior segurança para sua aplicação.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever as boas práticas clínicas e aspectos regulatórios em pesquisa clínica com terapia celular.

4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as normativas que regulam a produção celular;
- b) Descrever as normativas de boas práticas clínicas;
- c) Descrever as boas práticas de manufatura;
- d) Descrever a importância das boas práticas clínicas em terapia celular;
- e) Descrever as especificidades de pesquisa clínica com terapia celular.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-RUBEAI, Mohamed; NACIRI, Mariam (Ed.). **Stem Cells and Cell Therapy**. Springer, 2014.

AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY. **Gene Therapy and Cell Therapy Defined**. Disponível em: <<http://www.asgct.org/general-public/educational-resources/gene-therapy--and-cell-therapy-defined>>. Acesso em: maio 2016.

ANVISA. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. 2010a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html>. Acesso em: maio 2016.

ANVISA. **Resolução RDC nº 56, 16 de dezembro de 2010**. 2010b. Disponível em: <<http://adcon.rn.gov.br/ACERVO/Suvisa/doc/DOC00000000117397.PDF>>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 14 DE MARÇO DE 2011**. 2011a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0009_14_03_2011.pdf/47a01eaf-f568-44b4-b551-0b106baea474>. Acesso em: maio. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 23, DE 27 DE MAIO DE 2011**. 2011b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/RDC_23_2011_COMP.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 19, DE 23 DE MARÇO DE 2012**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0019_23_03_2012.pdf/5430d064-a8f2-49fb-a7f4-7be8090b01de>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 34, DE 11 DE JUNHO DE 2014**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867975/%281%29RDC_34_2014_COMP.pdf/ddd1d629-50a5-4c5b-a3e0-db9ab782f44a>. Acesso em: set. 2016.

ANVISA. **RESOLUÇÃO - RDC No - 72, DE 30 DE MARÇO DE 2016**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_72_2016.pdf/14b66550-3af2-4761-a439-2140c33043cd>. Acesso em: set. 2016a.

ANVISA. **Resolução - RDC nº 75, de 2 de maio de 2016**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2782609/%281%29RDC_75_2016.pdf/bb01cd39-cb70-48d6-9126-d359999f25a6>. Acesso em: set. 2016b.

AU, Patricia *et al.* FDA Oversight of Cell Therapy Clinical Trials. **Science Translational Medicine**. Washington. ago. 2012. Disponível em: <<http://stm.sciencemag.org/content/4/149/149fs31.full.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, 05 out. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>. Acesso em: set. 2016.

BRASIL. **Lei nº 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997**. Brasília, 04 fev. 1997. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm>. Acesso em: set. 2016.

BRASIL. **Lei nº 11.105, de 24 de Março de 2005**. Brasília, Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm>. Acesso em: set. 2016.

CARNEIRO, Rosângela; ANDRADE, Rosires Pereira de; BASTOS, Laudelino Cordeiro. Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos. **Femina: Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 11, p.627-632, 2009.

CENTRO DE TECNOLOGIA E TERAPIA CELULAR. **Manual Técnico Operacional**. CTTC-HCPA. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2015/2016

Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. **Blood**. 2002;100(6):1935-47.

FREITAS, Daniel Roberto Coradi de. The Regulatory Pathway for Advanced Cell Therapy and Gene Therapy Products in Brazil: A Road to Be Built. In: GALLI, Maria Cristina; SERABIAN, Mercedes (Ed.). **Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective**. Springer, 2015. p. 213-219.

GIROLAMO, Laura de et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A New "Cells as Drugs" Paradigm. Efficacy and Critical Aspects in Cell Therapy. **Current Pharmaceutical Design**. p. 2459-2473. 2013.

GOLDIM, José Roberto. **Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde: Seres Humanos**. 2015. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>>. Acesso em: jul 2016.

GOLDIM, José Roberto. A AVALIAÇÃO ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DE NOVAS DROGAS: A IMPORTÂNCIA DA CARACTERIZAÇÃO ADEQUADA DAS FASES DA PESQUISA. **Rev Hcpa**, Porto Alegre, v. 1, n. 27, p.66-73, jan. 2007.

HOECHST-MARION ROUSSEL (Comp.). **MANUAL PARA A BOA PRÁTICA CLÍNICA: VERSÃO HARMONIZADA TRIPARTITE (USA, EUROPA E JAPÃO) ELABORADA PELA CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO (ICH)**. 1997. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/gcport.htm>>. Acesso em: 10 out. 2014.

IANNI, Mauro di et al. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. **Experimental Hematology**. p. 309-318. mar. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM TERAPIA CELULAR (INCTC). **O Tema Terapia Celular**. Disponível em: <http://lgmb.fmrp.usp.br/inctc/index.php?option=com_content&view=article&id=53:ot_ematerapia&catid=25:the-project&lang=pt>. Acesso em: maio 2016.

LARANJEIRA, Lígia Nasi et al. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. **Rev Bras Hipertens**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p.121-123, jul. 2007. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-2/14-praticas.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

MERCOSUL. **Boas Práticas Clínicas Grupo Mercado Comum (MERCOSUL)**. 1996. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>>. Acesso em: ago. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Porto Alegre, v. 45, n. 2, p.436-439, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000200025&lng=es&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº466, de 12 de dezembro de 2012**. 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 196/96**. 1996. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/1996/51388/resolu_o_196_96_cns_26201.pdf>. Acesso em: 10 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos**. 2016. Disponível em: <<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>>. Acesso em: jun. 2016.

NARAHASHI, Luciana; CARVALHO, Antonio Carlos Campos de; ARAÚJO, Humberto Pinheiro de. Regulamentação das terapias celulares no Brasil. **Vigil. Sanit. Debate**, v. 3, n. 3, p.19-24, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas Práticas Clínicas**: Documento das Américas. 2005. Elaborada por IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf>. Acesso em: 01 out. 2015.

RUGGERI, Loredana, *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. **Science**. 2002;295(5562):2097-100.

SENSEBE, Luc; BOURIN, Philippe; TARTE, Karin. Good Manufacturing Practices Production of Mesenchymal Stem/Stromal Cells. **Human Gene Therapy**. p. 19-26. jan. 2011.

SPAGGIARI, Grazia Maria et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. **Blood**. p. 1484-1490. fev. 2006.

TROUNSON, Alan et al. Clinical trials for stem cell therapies. **BMC Medicine**, San Francisco, n.9 , 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/52/>>. Acesso em: 10 out. 2014.

USA. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Map of All Studies in ClinicalTrials.gov. 2016. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>>. Acesso em: 25 jul. 2016.

VON TIGERSTROM, Barbara. Revising the Regulation of Stem Cell-Based Therapies: Critical Assessment of Potential Models. **Food And Drug Law Journal**. Washington, p. 314-337. jan. 2015.

ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista Hcpa**, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p.340-347, 2012. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/25263/22046>>. Acesso em: 10 out. 2014.

6. ARTIGO

GOOD CLINICAL PRACTICES AND REGULATORY ASPECTS CONCERNING CELL THERAPY CLINICAL RESEARCH

(Artigo de revisão ainda não submetido para publicação)

Bruna Zambonato^{1,2}, Nathan Buggs¹, Annelise Pezzi^{1,2}, Vanessa Valim^{1,2}, Alice Dahmer^{1,2}, Filipe Sehn^{1,2}, Ianaê Wilke^{1,2}, Juliana Furlan², Maria Aparecida Lima da Silva¹, Bruna Amorin^{1,2,3}, Lucia Silla^{1,2,4}

1 Celular Therapy Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Center for Experimental Research, Porto Alegre, Brazil.

2 Post-graduation: Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

3 Centro Universitário Ritter dos Reis, Porto Alegre, Brazil.

4 Hematology and Bone Marrow Transplantation of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Professor Lucia Silla, MD, PhD

Cellular Therapy Center

Center for Experimental Research, / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcellos, 2350

Postal Code: 90035-903- Porto Alegre/RS, Brazil

Telephone: 55 (51) 3359-8317

E-mail: lsilla@hcpa.ufrgs.br

GOOD CLINICAL PRACTICES AND REGULATORY ASPECTS CONCERNING CELL THERAPY CLINICAL RESEARCH

ABSTRACT

When it comes to clinical research, the Good Clinical Practice (GCP) quality standard not only protects the safety, well-being and rights of participants enrolled in clinical trials, but also ensures the validity and reliability of data and results generated. As cell therapy (CT) research expands, it is necessary that studies involving this subject be conducted with the same care and standards that clinical research, involving conventional drugs, are currently being conducted. Additionally, cell therapy must work in accordance with current Good Manufacturing Practice (GMP), in order to maintain the quality of its products. The goal of this study, an exploratory literature review conducted at CTC-HCPA, is to review and discuss the good clinical practices and regulatory aspects of cell therapy research. These aspects rely not only on following the current parameters of GCP and GMP but also on acting in accordance with the legislation implemented in each country where the studies take place. Further, several resources are also necessary to ensure the quality of research data and products, such as authorized facilities, equipment able to generate reliable results, and a multidisciplinary team with wide knowledge of GCP/GMP quality standards and pertinent legislation.

Keywords: Clinical Trial, Cell Therapy, Stem Cell, Protocols, Good Manufacturing Practices, Regulation, Law.

INTRODUCTION

Stem cell-based therapy is a topic currently in vast expansion, holding great promise for assessing a wide array of medical conditions. Stem cells, which are cells able to differentiate along several types of human tissues, are the subject of several current studies, given their therapeutic and regenerative potential^(1,2).

With the increase in the number of clinical trials involving cell therapy, in which the administered medications are cellular products with therapeutic potential, it is necessary the establishment of criteria which ensure that these potential therapies are being subject to the same quality standards as conventional drugs. It is of the utmost importance that we define correct dosage, safety, feasibility, possible adverse outcomes and benefits of these new therapeutic approaches. Clinical trials that aim to demonstrate the efficacy of stem cell-based or specific tissue-based cell therapies, such as infusion of lymphocytes, should act in accordance with the same guidelines of clinical research currently established, and should also always adopt the Good Clinical Practice (GCP) quality standard.

In the case of Brazil, studies evaluating cell therapy are relatively recent and not yet fully contemplated by current legislation, and, overall, these studies are regulated by technical standards issued by public agencies that govern the functioning of the cellular technology centers (CTCs) established in Brazil⁽³⁾. Therefore, it is important to discuss the Good Clinical Practices and regulatory aspects of cell therapy clinical research, which is the intent of this review.

This is an exploratory review, with a qualitative approach, which encompasses the characterization of clinical research, good clinical practices, good manufacturing practices, and regulatory aspects, with an emphasis on cell therapy clinical research. The databases included were Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and LILACS. The search terms used were “Clinical Trial”, “Cell Therapy”, “Stem cell”, “Protocols”, “Good Manufacturing Practice”, “Regulation”, “Law” and their combinations. Articles of all languages available online were included. Other resources were also reviewed, such as book chapters, the ClinicalTrials.gov website, web search, relevant legislation and other papers that were deemed helpful by the research group. Each source was fully reviewed and summarized before proceeding to the writing of this review.

CLINICAL RESEARCH AND GOOD CLINICAL PRACTICES

Clinical research is defined as a scientific investigation involving human beings with the aim of analyzing clinical, pharmacological, pharmacodynamic, pharmacokinetic effects and adverse outcomes of products being investigated⁽⁴⁾. The discussion of criteria concerning the ethics of experiments involving humans can be traced back to the Nuremberg Code, in 1947, including, among other important points, the necessity of informed consent. Ethical principles were improved in 1964 with the Declaration of Helsinki, and worldwide harmonization of research regulatory authorities occurred in 1990 with the creation of the International Conference on Harmonization, which was responsible for the implementation of the Good Clinical Practice quality standard in 1996⁽⁵⁾.

In Brazil, clinical research was first regulated by the Resolution #196 issued by the National Health Council (CNS), which approved guidelines and regulating norms for research involving human subjects⁽⁶⁾. The current active regulation is the Resolution #466 of December 12, 2012, which is the latest periodic review of the previous Resolution issued in 1996⁽⁷⁾. Likewise, research in Brazil also acts in accordance with GCP specific guidelines, such as the Good Clinical Practices: Document of the Americas guideline⁽⁸⁾ and the specific document regarding MERCOSUR nations⁽⁹⁾, ensuring that the studies obey international quality standards.

Good Clinical Practices are defined as a scientific and ethical international quality standard utilized in research that includes the participation of humans. This quality standard encompasses the planning and conduction of trials, as well as establishing standards for record keeping, monitoring, analysis and reports of clinical trials. This ensures that the data and results generated are valid and reliable, in addition to assuring the protection of human rights, such as safety and privacy, for the subjects enrolled⁽⁸⁾.

Good Clinical Practices guidelines ensure that all clinical research involving human beings act in accordance with quality standards. These guidelines, however, must always be utilized having in mind relevant ethical principles and pertinent legislation⁽¹⁰⁾. Likewise, according to GCP, the product being investigated must be produced complying with the Good Manufacturing Practices (GMP) standard quality.

Good Manufacturing Practices principles are related to the employment of adequate instruments and proceedings by capacitated professionals⁽¹¹⁾. These practices secure the safety, purity, and efficacy of products. All aspects of production are contemplated: quality assurance, personnel, manufacturing facilities and equipment, documentation, production, quality control, and product tracking⁽¹²⁾. In Brazil, GMP of medications are regulated by Resolution N° 17 of 2010, issued by Brazil's National Health Surveillance Agency (ANVISA), and governs all operations involving drug manufacturing, including clinical trials, in order to ensure the quality of products⁽¹³⁾.

CLINICAL RESEARCH AND CELL THERAPY

Cell therapy is a modality of treatment that uses human cellular material and is currently under investigation for the treatment of a wide array of diseases. It is expected that in the future such therapy may treat diseases today deemed as incurable⁽¹⁴⁾.

Several clinical trials are being conducted utilizing cell therapy for the treatment of different disorders. Data from ClinicalTrials.gov demonstrate that there are about 226.000 studies currently registered on the website, and nearly 30.800 of these are clinical trials involving “Cell Therapy”⁽¹⁵⁾. It is worth mentioning, however, that the concept “Cell Therapy” encompasses hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is the only modality of cell therapy that is currently recommended in guidelines, due to its widely recognized efficacy. When the search terms are limited to studies involving cell therapy and mesenchymal stem cells, for example, the number of registered trials is 586.

All products for advanced medicinal therapy (AMT), such as those used for gene therapy, somatic cell therapy, and tissue engineering, have been considered as drugs in Europe since 2001⁽¹²⁾. Cells are considered Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), and their manufacturing process is regulated by the European Regulation (EC 1394/2007), establishing rules for the authorization, supervision, and technical requirements regarding the summary of product characteristics, labeling, and package leaflets of ATMPs that are prepared according to industrial methods and in academic institutions. Likewise, they must be manufactured in compliance with Good Manufacturing Practice⁽¹¹⁾.

In the United States, production of human cells, tissues, or cellular and tissue-based products (HCT/Ps) must comply with current Good Tissue Practice requirements, under the Code of Federal Regulations (CFR). This includes regulation of processes such as facilities, environmental control, equipment, supplies, and reagents, recovery, processing and process controls, labeling controls, storage, shipment, distribution, and donor eligibility, screening and testing⁽¹¹⁾.

In Australia, products made from or containing human tissues and cells, are controlled by a new regulatory framework since 2011. This framework categorizes biological products in four classes, according to the different levels of risk that each product poses. The classification is based on the amount of manipulation involved and the closeness of the intended use of cells or tissues to their standard biological function⁽¹⁶⁾. Nonetheless, despite the expansion of regulations regarding cell therapy in places like Europe and Australia, Von Tigerstrom (2015)⁽¹⁶⁾ states that there are important obstacles on its path, such as the discrepancy between public perceptions and expectations about this new therapy and the current scientific evidence that supports it. This discrepancy may exist due to the fact that cell therapy is still a topic in development.

Many stem cell types are being used to address a wide array of medical disorders. Limbal stem cells have been registered as a product for eye burns in Europe and mesenchymal stem cells have been approved for pediatric graft versus host disease in Canada and New Zealand⁽¹⁷⁾. In the case of Japan, two new laws came into effect in 2014, allowing that studies with cell therapy in phase II may already receive market authorization for their product, as long as its efficacy and safety are properly demonstrated⁽¹⁸⁾. Despite the significant expansion of studies involving cell therapy, only a small number of them are demonstrating enough benefits to justify premature marketing approval. Yet, it is expected that a substantial increase in the number of registrations of new types of cell therapies may occur soon⁽¹⁷⁾.

In Brazil, manufacturing and usage of human cells and its derivatives for cell therapy and clinical research are regulated by Resolution #9, of March 16, 2010, which approves and establishes technical norms for the existence of cellular technology centers, called CTCs. These services must have adequate facilities,

personnel, equipment, supplies, and reagents for the manufacturing of cell-derived products for the treatment of humans⁽³⁾.

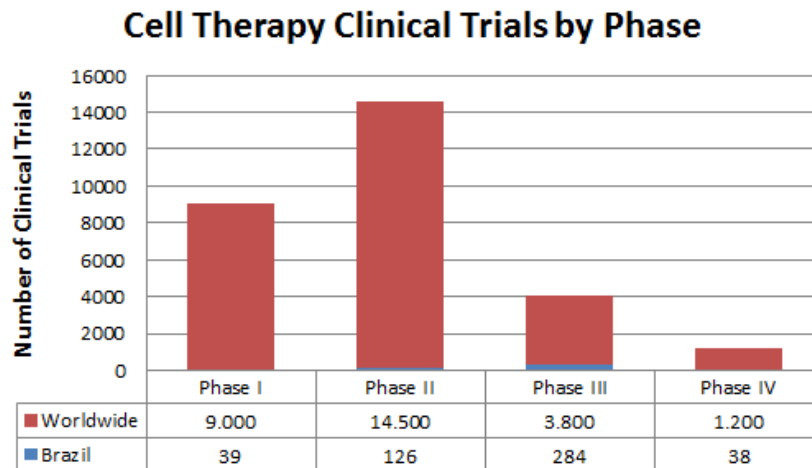
There are currently eight of these services functioning in Brazil, constituting the Cellular Therapy National Network (RNTC), together with fifty-two laboratories selected by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and by the Department of Science and Technology (DECIT) of the Ministry of Health⁽¹⁹⁾. One of these eight services is the CTC-HCPA, located at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in the state of Rio Grande do Sul. The CTC-HCPA was created in 2008 and is responsible for the development of clinical research and therapies involving human stem-cell or tissue-specific cell-based products, especially those involving mesenchymal stem cells and natural killer cells.

GOOD CLINICAL PRACTICES AND CELL THERAPY

As pointed out, research with cell therapy, just like clinical research with conventional drugs, must obey a quality standard, acting in accordance with the GCP guidelines and pertinent legislation. In this manner, the safety of the participants of studies can be ensured, from the manufacturing of the products to the monitoring of patients' clinical responses.

RESEARCH PHASES

New therapeutical approaches must have their safety and efficacy confirmed through a series of clinical trial phases. When it comes to cell therapy studies, just like in conventional pharmacological trials, the same criteria are applied, being necessary that the intervention is tested in all four phases of clinical trials. Data from ClinicalTrials.gov⁽¹⁵⁾ shows that there are about 9,000 cell therapy phase I studies, 14,500 phase II studies, 3,800 phase III studies and 1,200 phase IV studies currently ongoing worldwide. In Brazil, of the almost 500 studies ongoing, 39 are phase I, 126 are phase II, 284 are phase III and 38 are phase IV studies, as shown in Graph 1. As mentioned before, however, these numbers include studies involving hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is the only modality of cell therapy already widely utilized, and the only one with ongoing phase IV studies. There are no phase IV studies involving cell therapy with mesenchymal stem cells or natural killer cells⁽¹⁵⁾.



Graph 1: Cell Therapy Clinical Trials Worldwide and in Brazil

In Brazil, no kind of product or procedure that involves cell therapy other than HSCT has received marketing approval, so there are no phase IV studies. Also, there is no clear regulation of the nature of the cellular product, which is one of the reasons that currently there is not much private investment in such area⁽¹⁴⁾. Cell therapy may be regarded as either a transplantation procedure or a type of medication. In the former case ANVISA would define the general requirements for safety and quality for performing the procedure, the evaluation of clinical efficacy and intended use would be responsibility of the Federal Councils of Medicine and Odontology, and commercialization would still be prohibited, but the procedure could be considered for patients, and the public or private health system would be able to charge for the costs of the procedure. In the latter case, cell therapy would receive market approval by ANVISA as clinical trials would be demonstrating its safety and efficacy, and commercialization would be authorized⁽²⁰⁾. The current lack of clear definitions, however, is detrimental to the development of cell therapy, considering that uncertainties tend to discourage investments.

PROTOCOL

Studies with cell therapy must follow a protocol written and signed by the investigator and the sponsor, as in conventional clinical trials, and there is no necessity for additional points other than the ones already pointed out in pertinent GCP guidelines. The protocol should contain (1) general information about the investigator and the sponsor, such as title of the protocol, names, titles, and

addresses of investigators and monitors; (2) background information such as name and description of the investigational product, rationale of the study, summary of potential risks and benefits, and a statement that all pertinent GCP guidelines will be followed; (3) objectives of the trial, including a detailed description of the purpose of the trial and its hypotheses; (4) design of the trial, including measured primary and secondary outcomes, type of trial to be conducted, and a description of measures taken to minimize bias; (5) criteria for the selection and withdrawal of patients; (6) treatment of the subjects; (7) evaluation of outcomes, including safety evaluation; (8) description of the statistical methods used; (9) direct access to the original data; (10) quality control and quality assurance, including description of the ethical considerations related to the trial and the procedures for data entry and data management⁽⁸⁾. Moreover, any kind of modification of the protocol must be notified.

INFORMED CONSENT

When it comes to the informed consent, besides the points already included in GCP guidelines, there are a few elements that, when pertinent, should be included in the informed consent document. It is important to include (1) information regarding the risks for the donor of the cellular material and the potential benefits for the receiver of the material, (2) information regarding which tests will be used to evaluate the eligibility of the donor, (3) explicit permission to use the donor's medical history for research purposes, (4) explicit permission to the laboratory in charge of the material to provide qualitative and quantitative data to the investigators, and (5) permission to store samples for future use and to discard samples that do not conform with criteria for storage or future use⁽³⁾. The latter aspect must be underlined since that particular cell therapy might not have the desired effect.

FUNDING

Academic institutions fund most current trials involving cell therapy. Thus, investigators not only have to conduct the research, complying with good clinical practices but also must take over sponsor responsibilities. In Brazil, public institutions for the promotion of research can provide funds, but these processes are often complicated and available in limited periods of time. Hospitals where the trials take place may provide funds, however, those are often insufficient. A study has shown

that, in the year of 2014, about of 70% of the clinical trials involving cell therapy were sponsored by academic or public institutions, while 30% were sponsored by private institutions⁽²¹⁾.

PRODUCT TRACKING

Product tracking is a crucial point in cell therapy clinical research. It is essential to record which supply was used to manufacture each product, in order to ensure that, if any unexpected outcome occurs, it is possible to identify the source of the problem and correct it.

To ensure the safety of cell products for allogeneic or autologous use, all samples collected for cell therapy purposes must undergo the same screening process as blood samples undergo for blood donation, depending on local legislation. In Brazil, the ANVISA Board Resolution #34 of the year of 2014 determines that all kind of activities involving blood products and transfusions needs to have its products screened for a series of infectious diseases: syphilis, Chagas disease, hepatitis B (HBsAg, anti-HBc and viral DNA detection), hepatitis C (anti-HCV and viral DNA detection), HIV types 1 and 2 (anti-HIV and viral DNA detection), HTLV types 1 and 2, and, in endemic regions, cytomegalovirus and malaria⁽²²⁾.

All supplies and reagents employed in the production of cell products must be sterile, apyrogenic, non-cytotoxic, and, if possible, disposable. Furthermore, it is important that all supplies have their origin, expiration date and lot number correctly documented. All manufactured products must have a cryopreserved sample so that it is possible to perform quality control tests in the future, if needed⁽³⁾. Besides, the production and storage of any cellular material must be in accordance with the Good manufacturing practices guidelines.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES AND CELL THERAPY

Good manufacturing practices (GMP) are a series of practices required to guarantee the quality and safety of manufactured products, providing minimum requirements that ensure the correct identity, strength, quality, and purity of products⁽²³⁾. Cells expanded in culture must also be produced in accordance with GMP to guarantee safety, reproducibility, and efficacy of possible therapies with them⁽²⁴⁾. Thus, just as with manufacturing of conventional drugs, production of

cellular products must abide by all points of GMP to guarantee the sterility and safety of the product⁽²⁵⁾.

Facilities designed for cell production must obey several points to guarantee that they are acting in accordance with GMP. The environment must be standardized and continually monitored, and there must be specific parameters of air filtration and ventilation, temperature, humidity, and pressure. It is necessary that there is a restricted number of air particles and colony-forming units⁽²⁴⁾.

Cell production requires processes such as changing cell culture media, transferring cultures to larger devices and centrifugation, which require cell manipulations that may hinder the aseptic conditions needed for cellular products. Thus, one of the key points in large-scale production of clinical-grade cell products is the development of closed systems⁽¹¹⁾. Along these lines, closed system bioreactors may prove to be a useful way of translating research-based experimental procedures into scalable cell production processes. Bioreactors are closed and automated systems designed for cellular expansion, and their use is an important technique for increasing GMP compliance and safety of cell expansion for cell therapy purposes⁽²⁶⁾.

Another key aspect of cell expansion is quality control. To guarantee the safety and efficacy of manufactured products, it is crucial that manufacturers demonstrate their purity⁽¹¹⁾. Quality control of the product must be ensured by performing a series of tests, such as microbiological screening tests, genetic control, total cell count and viability, immunophenotyping, functional assays, and, when appropriate, pyrogenicity testing, and HLA typing⁽³⁾.

Moreover, the final product must undergo further testing to have its safety certified. The limit storage time for the cell products should be determined based on stability testing of the final product⁽²⁵⁾. For the approval for clinical use, the product must be enclosed in its final package, and it is necessary that it explicitly contains information regarding criteria for its utilization, a statement that all GMP procedures were observed, and possible adverse effects of the utilization of the product⁽³⁾.

STORAGE OF CELL PRODUCTS

As mentioned above, one important aspect of cell therapy research is the correct storage of manufactured products. In Brazil, this process can be done either by one of the eight authorized cell technology services (CTCs) or by individual

investigators, which will be responsible for producing, storing, and providing the studied cellular material. Along these lines, it is crucial the availability of biorepositories and biobanks.

Biorepository is a term that encompasses repositories that collect and store biospecimens for future use and is usually associated with a specific group of investigators and a specific research project, and the material can usually only be used for the specific purposes that it was collected. Biobank is a type of biorepository that usually belongs to an institution and is shared among several research projects in a collaborative manner⁽²⁷⁾.

ROLE OF THE MULTIDISCIPLINARY TEAM IN CELL THERAPY RESEARCH

As in clinical trials involving conventional drugs, the multidisciplinary team approach is a key step to guarantee the professionalism and reliability needed for cell therapy trials. The GCP guidelines state that the presence of a multidisciplinary team with adequate expertise and different sets of skills is essential⁽⁸⁾. In Brazil, the regulation of cell therapy services requires a multidisciplinary team composed of members from different healthcare professions with specialized skills and expertise, and subject to continuing education⁽³⁾.

PHYSICIAN

The physician plays an important role in cell therapy research, not only because of the clinical evaluation of the subjects of trials, but also because patients enrolled in cell therapy trials usually have bad prognosis diseases, and the patient's health care providers need to be integrated with the research team. One of the obstacles that may be present is that the health care provider often is not acquainted with the regulations and procedures related to cell therapy, not being fully aware of the necessary monitoring of the patient. This is intensified in multicentric studies, when the health care providers and the research team are more subject to miscommunication. The integration of the teams is essential for the adequate conduction of cell therapy trials.

MANUFACTURING AND QUALITY CONTROL TEAM

The manufacturing and quality control team has a major role in the development of cell therapy research. Professionals from different specialties may perform this function, as long as properly trained. This team must be able to collect biological samples from donors and execute properly the steps of processing the samples, transporting them, manufacturing the final cellular products and delivering them their final destination. All these steps must be performed in accordance with GMP guidelines to ensure the safety and conformity to quality standards. Overall, it is crucial a process control approach, comprising all steps of manufacturing, from the collection of the donor's cellular material to the final step of providing the product. All equipment must be constantly verified to ensure their reliability and validity, Standard Operating Procedures (SOPs) must be elaborated and updated, and it is essential the compliance with all the required quality assurance, quality control, and product liberation tests.

CLINICAL RESEARCH ASSOCIATES

Monitoring is an important requirement in clinical trials in order to be compliant with GCP recommendations. In sponsored pharmacological trials, sponsor-indicated Clinical Research Associates (CRAs) must oversee the conduction of the trial through regular visits, reviewing protocols and records, and evaluating possible obstacles or unexpected outcomes. In academic research, it is up to the research team to provide such oversight activities. It is important to mention that, in academic research, nurses can reliably perform the CRA role. As demonstrated by Aguiar and Camacho (2010)⁽²⁸⁾ in a case report of a clinical trial in which their role as nurses and CRAs included oversight of protocols and records, assistance in the implementation of the study, control of potential biases, and assurance of the patients' well-being and rights.

NURSE

The role of the nurse in clinical research is a subject of great interest, in spite of being still incipient. These professionals are used to standardized and organized work structures, being able to perform the CRA role with excellence, ensuring the adequate conduction of trials⁽²⁸⁾. Besides, they may prove to be useful assets to the

research team, being able to perform patient recruitment, obtain informed consent, perform infusion procedures, monitor the patients and ensure that all of the requirements of GCP guidelines are satisfied. The nurse is also qualified to be the mediator between research teams and the health care providers of the patient, which can be especially useful in multicentric studies, as mentioned before, ensuring that all of the peculiarities particular to the patient subject of cell therapy clinical trials are receiving adequate attention.

CELL THERAPY IN BRAZIL

The only modality of cell therapy that is routinely used both worldwide and in Brazil is HSCT⁽¹⁴⁾. This type of transplantation is the only kind of cell therapy that has its efficacy widely recognized and is recommended in a vast number of guidelines. Data from ClinicalTrials.gov⁽¹⁵⁾ demonstrates that, in Brazil, there are several trials being conducted related to the search terms “cell therapy” and “stem cell”. When trials involving HSCT are excluded from the search, most of the cell therapy trials involve mesenchymal stem cells for the treatment of several conditions, such as graft-versus-host disease (GVHD), aplastic anemia, chronic spinal cord injury, glaucoma, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and lipodystrophy. There is one trial using natural killer cells for the treatment of refractory acute myeloid leukemia, registered by our team. As mentioned before, it is important to notice that all cell therapy trials in Brazil must be conducted in accordance with GCP, GMP, and pertinent legislation, but there are no specific laws considering the design and conduction of cell therapy trials

REGULATION.

The federal constitution of Brazil⁽²⁹⁾ established in Article 199, fourth paragraph, the foundation of all regulations involving human tissues and cellular material in Brazil:

[...]

Paragraph 4. The law shall provide for the conditions and requirements which facilitate the removal of organs, tissues and human substances for the purpose of transplants, research and treatment, as well as the

collection, processing and transfusion of blood and its by-products, all kinds of sale being forbidden.

[...]

Being in the highest hierarchical level of legislation, all subsequent regulations of cellular material and human tissues must abide by the cited points, such as the prohibition of any kind of sale of these products. It is worth mentioning, however, that federal legislation does not contemplate any specific regulation for cell therapy research and procedures. Exceptions are Law #9,434/1997⁽³⁰⁾, which provides requirements for the removal of organs or human tissues for transplantation purposes, and Law #11,105/2005⁽³¹⁾, which provides safety requirements for any kind of activity that involves genetically modified organisms and their derivatives. Other than those laws, regulation of cell therapy procedures and research is performed mostly by technical resolutions issued by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) or the National Health Council (CNS).

There are seven technical regulations issued so far by the National Health Surveillance Agency (ANVISA), which have implications on the manipulation of cellular material. The ANVISA Board Resolution (RDC) #56/2010⁽³²⁾ regulates laboratories that process progenitor hematopoietic cells; RDC #9/2011⁽³⁾ provides requirements for the functioning of cell technology services (CTCs); RDC #23/2011⁽³³⁾ provides requirements for Banks of Germ Cells and Tissues (BCTGs); RDC #19/2012⁽³⁴⁾, which revokes and changes some articles in RDC #56/2010; RDC # 34/2014⁽²²⁾, which provides good practices for any kind of activity that involves human blood; RDC #72/2016⁽³⁵⁾, which makes changes in RDC #23/2011, and RDC #75/2016⁽³⁶⁾, which makes changes in RDC #34/2014.

Fundamentally, these resolutions provide frameworks and technical requirements for the operation of cell therapy services. However, they cannot provide specific regulations regarding the clinical application of cell therapy and its goals, considering that they are not federal laws approved by the National Congress of Brazil, and the Federal Constitution, as already mentioned, explicitly requires that these aspects must be regulated by federal laws, not technical resolutions issued by public agencies^(23,29). It is important to have in mind that, as stated by the Brazilian Federal Constitution, no one shall be obliged to do or refrain from doing something except by virtue of law. A technical norm, such as those issued by ANVISA or the

CNS, under Brazilian legislation, is only able to specify technical procedures regarding federal laws, but is not able to interfere with it.

The National Congress of Brazil, thus, has the power to create laws. However, its operations are frequently behind schedule, because the process of creating a law is often arduous and imposes several bureaucratic requirements, and there is a huge discrepancy between the pace of technological advances in health care and the processing of laws. For this reason, it is crucial that legislators delegate these functions to public agencies such as ANVISA and the CNS, which can issue resolutions containing more accurate technical specifications. Brazilian Biosafety Law (Law #11,105/2005)⁽³¹⁾, for example, is a federal law regarding genetically modified organisms (GMOs) which assigns to prospective technical norms the duty of establishing the regulation of GMOs, an assignment usually done only by federal laws. This is a potential model that could be followed by a federal law regulating cell therapy.

FINAL CONSIDERATIONS

Compliance with international quality standards such as GCP and GMP as well as pertinent legislation is a major factor in ensuring the reliability and safety of potential new therapeutic possibilities. It is necessary to emphasize, however, that cell therapy clinical trials must also be subject to such approach. The complexity intrinsic to such interventions requires that all possible measures be taken to ensure the safety of these trials and the reliability of data generated. It is crucial that research teams performing such trials act in accordance with international quality standards, utilizing validated equipment and supplies, and having a capacitated multidisciplinary team.

Bibliography

1. Au P, Hursh DA, Lim A, Jr MCM, Oh SS, Schneider BS, et al. FDA Oversight of Cell Therapy Clinical Trials FDA Oversight of Cell Therapy Clinical Trials. *Sci Transl Med.* 2012;4(149).
2. Trounson A, et al. The rapid advance of stem cell clinical trials for a broad. *BMC Med.* 2011;9(52).

3. ANVISA. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 14 DE MARÇO DE 2011 [Internet]. 2011. Available from:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0009_14_03_2011.pdf/47a01eaf-f568-44b4-b551-0b106baea474
4. Zucchetti C, Morrone FB. Perfil da Pesquisa Clínica no Brasil. Rev HCPA. 2012;32(3):340–7.
5. Goldim JR. Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde: Seres Humanos [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>
6. MS. Resolução nº 196/96 [Internet]. 1996. Available from:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/1996/51388/resolucao_196_96_cns_26201.pdf
7. MS. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. 2012. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
8. (OPAS) ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas [Internet]. IV CONFERÊNCIA PAN-AMERICANA PARA HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA. 2005. Available from:
http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf
9. MERCOSUL. Boas Práticas Clínicas Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) - Resolução nº 129/96 [Internet]. 1996. Available from:
<https://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>
10. ICH. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE - ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE [Internet]. 1996. Available from:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
11. Sensebé L, Bourin P, Tarte K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. Hum Gene Ther [Internet]. 2011 Jan;22(1):19–26. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21028982>
12. de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, Antonietta Avanzini M, Ester Bernardo M, Biagi E, et al. Mesenchymal stem/stromal cells: a new cells as drugs” paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. Curr Pharm Des [Internet]. 2013;19(13):2459–73. Available from:

- https://www.researchgate.net/publication/234030221_Mesenchymal_StemStromal_Cells_A_New_Cells_as_Drugs_Paradigm_Efficacy_and_Critical_Aspects_in_Cell_Therapy%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278600%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.f
13. ANVISA. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 [Internet]. 2010. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao17_16_04_10.pdf
 14. Narahashi L, Carvalho ACC de, Araújo HP de. Regulamentação das terapias celulares no Brasil Stem Cell Therapy Regulations in Brazil. *Visa em debate*. 2015;3(3):19–24.
 15. U.S. National Institutes of Health. CLINICAL TRIALS [Internet]. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
 16. Von Tigerstom B. Revising the regulation of stem cell-based therapies: critical assessment of potential models. *Food Drug Law J* [Internet]. 2015;70(2):315–37. Available from: nill
 17. Trounson A, McDonald C. Cell Stem Cell Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2015.06.007>
 18. Konomi K, Tobita M, Kimura K, Sato D. New Japanese Initiatives on Stem Cell Therapies. Vol. 16, *Cell Stem Cell*. 2015. p. 350–2.
 19. RNTC - Rede Nacional de Terapia Celular. A RNTC [Internet]. 2016. Available from: <http://www.rntc.org.br/>
 20. Galli MC. Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective [Internet]. 2015. 230 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=oliQCgAAQBAJ&pgis=1>
 21. BERSENEV A. Cell therapy trials - 2014 Report [Internet]. 2015. Available from: <http://celltrials.info/2015/01/22/2014-report/>
 22. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 34, DE 11 DE JUNHO DE 2014 [Internet]. 2014. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867975/%281%29RDC_34_2014_COMP.pdf/ddd1d629-50a5-4c5b-a3e0-db9ab782f44a
 23. Gee A. Cell Therapy - cGMP Facilities and Manufacturing [Internet]. 2009. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/b102110>

24. Roseti L, Serra M, Bassi A. Standard Operating Procedure for the Good Manufacturing Practice-Compliant Production of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. In 2014 [cited 2016 Nov 3]. p. 171–86. Available from: http://link.springer.com/10.1007/7651_2014_103
25. Astori G, Soncin S, Cicero V Lo, Siclari F, Sürder D, Turchetto L, et al. Bone marrow derived stem cells in regenerative medicine as advanced therapy medicinal products. *Am J Transl Res*. 2010;2(3):285–95.
26. Electric G. Cell expansion [Internet]. 2016. Available from: <https://promo.gelifesciences.com/GL/XURI/expansion.html#.WDMuIS0rKM8>
27. Ashton-Prolla P, Clausell N, Fernandes MS, Matte U, Bittelbrunn AC, Hemesath MP, et al. BIOBANCO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: ASPECTOS TÉCNICOS, ÉTICOS, JURÍDICOS E SOCIAIS. *Rev HCPA*. 2009;
28. de Aguiar DF, Camacho KG. O cotidiano do enfermeiro em pesquisa clínica: um relato de experiência. *Rev da Esc Enferm*. 2010;44(2):526–30.
29. Brazil. Constitution of the Federative Republic of Brazil [Internet]. Documentation and Information Center. 1988. Available from: <http://english.tse.jus.br/arquivos/federal-constitution>
30. BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997. 1997.
31. BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de Março de 2005. 2005.
32. ANVISA. Resolução RDC nº 56, 16 de dezembro de 2010 [Internet]. 2010. Available from: <http://adcon.rn.gov.br/ACERVO/Suvisa/doc/DOC000000000117397.PDF>
33. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 23, DE 27 DE MAIO DE 2011 [Internet]. 2011. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954258/RDC_23_2011_COMP.pdf/ba335341-5993-4843-83dc-f23681690514
34. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 19, DE 23 DE MARÇO DE 2012. [Internet]. 2012. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0019_23_03_2012.pdf/5430d064-a8f2-49fb-a7f4-7be8090b01de
35. ANVISA. RESOLUÇÃO - RDC Nº - 72, DE 30 DE MARÇO DE 2016 [Internet]. 2016. Available from:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_72_2016.pdf/14b66550-3af2-4761-a439-2140c33043cd

36. ANVISA. Resolução - RDC nº 75, de 2 de maio de 2016 [Internet]. 2016.

Available from:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2782609/%281%29RDC_75_2016.pdf/bb01cd39-cb70-48d6-9126-d359999f25a6

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como em pesquisas farmacológicas e patrocinadas pela indústria, para trabalhar com pesquisas envolvendo o uso de terapia celular os mesmos parâmetros de boas práticas clínicas e boas práticas de manufatura devem ser seguidos, além de serem obedecidas todas as legislações e resoluções pertinentes.

É necessário, além de infraestrutura autorizada e capacitada a produzir o produto celular em estudo, uma equipe multiprofissional treinada, com um amplo conhecimento acerca de boas práticas clínicas, boas práticas de manufatura, RDCs e legislações pertinentes ao tema, garantindo assim, qualidade, segurança e rigor na condução deste tipo de estudo.

Apesar de o Brasil ainda não possuir legislação específica sobre o tema, espera-se que, em breve, uma legislação pertinente seja desenvolvida para garantir a correta regulamentação de pesquisas e terapia com células, definindo seu uso como produto ou procedimento e visando a proteção tanto dos participantes quanto dos pesquisadores. Contudo, a elaboração dessa legislação deve contar com o apoio de especialistas sobre o tema para que sua construção não prejudique e acabe dificultando os avanços na área da saúde.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Terapia celular é um campo de atuação novo e pesquisas com este tipo de estudo estão em desenvolvimento para um amplo espectro de condições. Muitos estudos ainda estão em desenvolvimento e outros ainda tem que ser realizados, como os de fase IV, para que seu uso e regulação seja efetivado.

Como este tema ainda é incipiente, acredita-se que, em breve, o uso desta terapia estará melhor desenvolvido e estabelecido, bem como, sua regulação, não só no Brasil como em todo o mundo.