

Posicionando a Comunidade Científica em Relação a Terapias Celulares não Comprovadas: Perspectiva 2015 da Sociedade Internacional para Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy – ISCT)

Massimo Dominici¹, Karen Nichols², Alok Srivastava³, Daniel J. Weiss⁴, Paul Eldridge⁵, Natividad Cuende⁶, Robert J. Deans⁷, John E.J. Rasko⁸, Aaron D. Levine⁹, Leigh Turner¹⁰, Deborah L. Griffin¹¹, Lynn O'Donnell¹², Miguel Forte¹³, Chris Mason¹⁴, Edwin Wagena¹⁵, William Janssen¹⁶, Robert Nordon¹⁷, Dominic Wall¹⁸, Hong-Nerng Ho¹⁹, Milton A. Ruiz²⁰, Steve Wilton²¹, Edwin M. Horwitz²², Kurt C. Gunter²³, *all belonging to the 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy*

Dirigir correspondências para:

Massimo Dominici

Laboratory of Cellular Therapy

University of Modena & Reggio Emilia

Via Del Pozzop, 71, Modena, Italy

Tradução para português feita por:

Roberto D. Fanganiello, BSc, PhD – São Paulo, SP, Brazil

Ana Maria Teixeira, BSc, MSc – Boston, MA, USA

Fernanda Sais, BSc, PhD – São Paulo, SP, Brazil

Tradução para Português revista por:

Miguel Forte, MD, PhD - Brussels, Belgium

- 1 *Division of Oncology, Laboratory of Cellular Therapy, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy*
- 2 *NantKwest, Inc, Culver City, California, USA*
- 3 *Center for Stem Cell Research, (a unit of iStem, Bengaluru) and Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, India*
- 4 *Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA*
- 5 *Advanced Cellular Therapeutics Facility, University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, North Carolina, USA*
- 6 *Andalusian Initiative for Advanced Therapies, Junta de Andalucía, Sevilla, Spain*
- 7 *Rubius Therapeutics, Cambridge, Massachusetts, USA*
- 8 *Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia*
- 9 *School of Public Policy, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA*
- 10 *University of Minnesota Center for Bioethics and School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, USA*
- 11 *Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA*
- 12 *Division of Hematology, Cell Therapy Laboratory, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center and James Cancer Hospital, Columbus, Ohio, USA*
- 13 *TxCell SA, Valbonne–Sophia Antipolis, France*
- 14 *Advanced Centre for Biochemical Engineering, University College London, London, UK*
- 15 *Wagena Consulting B.V., Voorburg, The Netherlands*
- 16 *St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA*
- 17 *Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia*
- 18 *Parkville, Australia & Cell Therapies, University of Melbourne, East Melbourne, Australia*
- 19 *Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan*
- 20 *Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy Unit, Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto, Sao Paulo, Brazil*
- 21 *Western Australian Neuroscience Research Institute, Centre for Comparative Genomics, Murdoch University, Perth, Australia*
- 22 *The Division of Hematology/Oncology/BMT, Nationwide Children's Hospital, Departments of Pediatrics and Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA*
- 23 *Cell Medica Inc., Houston, Texas, USA*



INTRODUÇÃO

Atualmente há muitas terapias celulares não comprovadas, ou insuficientemente comprovadas, disponíveis e comercializadas para indivíduos esperançosos em busca da cura para uma variedade de doenças. Normalmente, essas “terapias” são anunciadas, vendidas e administradas a pacientes, embora elas não consigam atingir padrões reconhecidos médicos/biológicos de evidência em relação à sua segurança ou à sua eficácia. Além disso, elas são muitas vezes caras e oferecidas fora da cobertura do tratamento clínico de rotina e fora do âmbito dos ensaios clínicos convencionais monitorados e controlados por agências reguladoras. Este artigo resume um documento de posição oficial publicado pela Sociedade Internacional para Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy, ISCT) como um manuscrito aberto destinado para profissionais e para associações de pacientes. Sem abordar uma revisão sistemática da literatura, o seu propósito é examinar múltiplos aspectos das intervenções de terapias celulares não comprovadas, incluindo definições, desafios de manufatura, regulamentação, fatores econômicos e comunicação. Com este documento, a ISCT pretende promover uma abordagem cooperativa para facilitar o desenvolvimento de terapias seguras e eficazes, minimizando e ponderando os riscos para os pacientes para finalmente estabelecer uma coalizão envolvendo todas as partes interessadas para cumprir a visão de uma aliança de terapia celular ampla e voltada para o paciente.

A QUESTÃO

A ISCT identificou características-chave de terapias celulares não comprovadas e agora está se esforçando para promover estratégias de comunicação eficazes entre indivíduos considerando terapias celulares, associações de pacientes e profissionais de saúde [1]. Estes tratamentos vêm ocorrendo com maior frequência em países onde as políticas regulatórias não lidam com eles especificamente ou contornando as leis existentes [2,3]. Uma vez que os médicos envolvidos não são obrigados a publicar ou a compartilhar dados, existem poucos registros que

tenham passado por revisão por pares confiáveis sobre o sucesso ou sobre o fracasso destas terapias. Ainda, além de ser antiético e de expor os pacientes a riscos desnecessários, existe uma preocupação genuína de que a popularização dessas terapias celulares não comprovadas, e possivelmente prejudiciais, podem afetar negativamente o desenvolvimento legítimo de terapias celulares baseadas em evidências.

A NECESSIDADE DE UMA CONDUÇÃO ADEQUADA DA PESQUISA EM TERAPIA CELULAR

Células são altamente complexas e mudam dinamicamente, tanto em resposta ao seu meio ambiente como ao longo do tempo. Assim, é difícil padronizar as terapias celulares da mesma maneira que medicamentos e produtos moleculares que podem ser engenheirados e produzidos em larga escala. A utilidade prática de terapias celulares também é complicada pelo fato de que um achado clínico positivo pode ser o resultado de um ou mais mecanismos de ação diferentes da mesma intervenção. Ao reconhecer estes desafios técnicos no estabelecimento de terapias celulares seguras e eficazes, dentro de estudos clínicos rigorosamente desenhados e cuidadosamente conduzidos, é possível reunir provas confiáveis em relação à segurança e à utilidade de tais produtos. Tal evidência deve ser rigorosa e independentemente verificável. Evidências de apoio a asserções relativas à segurança e à eficácia devem ser geradas antes que tratamentos possam ser distribuídos por fabricantes de terapia celular profissionais, desenvolvedores e fornecedores de serviços de saúde [4].

DEFINIÇÕES

Com tantos países envolvidos, a questão reside em como promover globalmente a segurança dos pacientes e responder ao seu interesse em acessar terapias celulares não comprovadas. Portanto, é importante definir o que queremos dizer quando nos referimos a “terapias celulares não comprovadas”. A definição legal de terapia celular autorizada versus não autorizada está nas mãos



dos órgãos regulatórios de cada país. No entanto, esperamos promover o diálogo dentro da comunidade de terapia celular, propondo uma lista de critérios que definem terapias celulares não comprovadas (Tabela I).

Os princípios científicos e normas necessários para definir e implementar terapias celulares “comprovadas” seguras e eficazes já foram amplamente compartilhados [5]. Os pontos iniciais são um teste de prova de conceito com base em pesquisas *in vitro* seguido de experimentos em modelos animais pré-clínicos apropriados. Essa evidência inicial define células e estudos mecanísticos para possivelmente validar mecanismos celulares de ação em uma determinada doença [6]. Subsequentemente, estudos clínicos controlados e bem desenhados devem ser completados com terapias celulares produzidas utilizando métodos reprodutíveis e sob condições cuidadosamente controladas. A documentação clara de resultados clínicos mensuráveis e prospectivamente definidos devem estabelecer a segurança e eficácia dessas terapias. Além disso, um acompanhamento adequado é necessário para determinar a segurança a longo prazo como um componente importante da realização de tal pesquisa. Embora a quantidade de dados necessária para demonstrar a eficácia dependa de uma variedade de fatores, resultados avaliados por pares e vias regulatórias adequadas devem estar envolvidos na aprovação de qualquer terapia [7]. Dependendo da doença, do ambiente regulatório e do tipo de terapia celular, este processo pode ocorrer a nível local, regional ou internacional, e deve ser obtido por meio de avaliações independentes de validação.

FABRICAÇÃO DE PRODUTOS CELULARES E REGULAÇÃO

Uma avaliação detalhada das instalações de produção e a sua operação também é importante quando se avalia a segurança geral e os fatores de risco associados a um produto de terapia celular. Certificação fornecida por uma agência governamental rigorosa ou organismo de acreditação independente reconhecido internacionalmente é o mecanismo mais confiável para avaliação. No entanto,

nem todas as agências reguladoras e órgãos de acreditação necessariamente fornecem um nível de confiança equivalente. Portanto, é imperativo revisar as credenciais e potenciais conflitos de interesse destas entidades e garantir que elas forneçam supervisão adequada das instalações de produção e seus processos operacionais. Produtos celulares e teciduais estão sujeitos a regulamentações complexas que variam muito de acordo com o país e o tipo de produto. Consequentemente, a partir de um ponto de vista regulatório, a forma em que diferentes produtos são categorizados e regulados depende do contexto [8]. Muitos países têm usado as estruturas regulatórias existentes para produtos farmacêuticos convencionais como base para regular as terapias celulares e gênicas. Outros têm desenvolvido novas regras para produtos biológicos ou adaptado regras para medicamentos e dispositivos médicos para terapias celulares. Portanto, é importante avaliar quão robusta e rigorosa são as diferentes bases regulamentares nacionais e regionais na identificação de lacunas e limitações no seu desenho e aplicação. Colaborações interagências e internacionais, e até mesmo organizações de acreditação de terceiros, podem ajudar a melhorar, reforçar e completar regulamentações. Este processo deve ser feito levando em consideração variações no desenvolvimento socioeconômico, normas culturais, capacidade reguladora e infra-estrutura médica.

PRÁTICA COMERCIAL

Um dos aspectos mais críticos de terapias celulares não autorizadas e não comprovadas - a comercialização - afeta diretamente a credibilidade e a aceitação pública de abordagens de terapia celular. Muitas terapias celulares contemporâneas são anunciadas diretamente ao consumidor, sem terem sido antes testadas para determinar os níveis de segurança e eficácia [9]. Essa comercialização prematura representa um risco significativo tanto para pacientes individuais como para sistemas de saúde. Alegações feitas para a promoção de terapias celulares não comprovadas variam do promissor ao implausível. A promoção antiética de terapias celulares não



comprovadas é tipicamente baseada em reivindicações infundadas e é concebida para apelar a grupos vulneráveis de pacientes. Estas práticas duvidosas, além de levarem indivíduos ao pagamento por terapias celulares com base em reivindicações hiperbólicas infundadas, expõem os pacientes a riscos desnecessários.

Se não houver resposta por parte dos órgãos apropriados, haverá o risco destas práticas antiéticas causarem danos aos pacientes, além de trazer descrédito ao campo das terapias celulares. Um incidente recente demonstra mais uma vez que terapias celulares não comprovadas incluem claro risco de dano físico causado por produtos mal caracterizados, de segurança e eficácia desconhecidas [10]. Pacientes e suas famílias também estão expostos a riscos financeiros, à possibilidade de esperanças frustradas e a outras formas de danos psicológicos. Os riscos de terapias celulares não comprovadas pode se estender aos sistemas de saúde, também. Marketing direto ao consumidor de terapias celulares não comprovadas pode contribuir para o enfraquecimento das bases regulatórias destinadas a proteger pacientes de danos físicos e exploração financeira.

UM DESAFIO GLOBAL

Globalmente, terapias celulares não comprovadas exigem aprovação pelas agências regulatórias em diferentes níveis. Em muitos países, antes de um produto biológico ser aprovado para uso em pacientes, é necessário conduzir pesquisas pré-clínicas e ensaios clínicos. Em tais ambientes regulatórios, terapias celulares devem demonstrar a segurança e eficácia de um uso específico no tratamento de doenças ou lesões antes de entrar no mercado. No entanto, em algumas regiões, há uma pressão para migrar de estruturas reguladoras que requerem evidência de segurança e eficácia para um modelo de regulação em que só a segurança deve ser demonstrada para terapias celulares poderem ser comercializadas [11,12]. A implicação desta estrutura regulatória menos exigente é que as forças do mercado, ao longo do tempo, garantirão que apenas as intervenções mais eficazes serão bem sucedidas comercialmente. No entanto, a evidência de eficácia e

ação terapêutica de uma terapia celular definida para uma indicação clínica específica é altamente relevante a priori no estabelecimento sólido de um determinado produto dentro da prática clínica para o benefício dos pacientes e para a sua sustentabilidade por sistemas de saúde. Estratégias de desenvolvimento econômico regional estão começando a incluir opções de aprovação regulatória acelerada, presumivelmente como um atrativo para investimento [11]. De um lado, isso pode representar um endurecimento das normas para terapias celulares não comprovadas em mercados emergentes; por outro, pode também forçar um cenário regional competitivo e trazer mais investidores para interferir em estratégias regulatórias não tradicionais.

PAPEL DA ISCT

A ISCT e outras sociedades profissionais relacionadas estão bem posicionadas para promover um diálogo público para encorajar a regulação de terapias celulares seguras e eficazes em todos os países, recomendando que as partes interessadas regionais e nacionais abordem e, possivelmente, removam obstáculos científicos, técnicos e econômicos para usos clínicos e comercialização de terapias celulares. Trabalhando conjuntamente, uma coalizão de sociedades de terapia celular pode afetar significativamente as perspectivas dos setores público e privado em relação a terapias celulares, graças ao aumento da colaboração com os reguladores.

Estamos, portanto, recomendando uma série de medidas para assegurar que o bem-estar do paciente permaneça a principal preocupação no processo de geração de um nível aumentado de conscientização do público em relação à terapia celular. As ações específicas propostas para a coalizão estão detalhadas na Tabela II. É necessária uma parceria entre os diversos atores da área. Para aumentar a credibilidade e para minimizar potenciais preocupações em relação a conflitos de interesse tendenciosos à indústria, é também essencial incluir pacientes e as organizações trabalhando em prol dos pacientes. Essa aliança teria que ponderar os direitos dos pacientes em obter tratamento e o direito a participar de um



processo de consentimento informado ético, no qual são divulgados todos os riscos relevantes e benefícios potenciais. Órgãos reguladores fiscalizariam e comitês de ética garantiriam que as intervenções ainda não comprovadas fossem testadas em ensaios clínicos desenhados de forma apropriada e eticamente conduzidos antes de ocorrer a comercialização.

Em conclusão, médicos, cientistas, grupos de apoio a pacientes e sociedades profissionais desempenham um papel importante na promoção da tomada de decisões informadas por parte dos pacientes e em ajudar pacientes a entender os riscos e benefícios de qualquer terapia celular não comprovada. Embora haja uma longa história de avanços na pesquisa biomédica, há uma história igualmente longa de abusos e lucro com a venda de intervenções médicas não comprovadas e, às vezes, perigosas. É importante garantir que todos os sujeitos de pesquisa sejam capazes de tomar decisões informadas, sejam expostos a uma relação risco/benefício favorável e sejam tratados com dignidade, honestidade, compaixão

e respeito. A coalizão proposta tem como objetivo ajudar pacientes, participantes de pesquisas, pesquisadores e as respectivas associações a melhor avaliar terapias celulares não comprovadas de forma informada e promover a compreensão de elementos éticos, legais e científicos cruciais em pesquisas com seres humanos.

AGRADECIMENTOS:

Somos gratos a Rony Ganon (Assuntos Regionais e Coordenador de Educação, ISCT) e a Queenie Jang (Diretor Executivo, ISCT) pelo seu apoio valioso na implementação deste projeto. Também agradecemos calorosamente a Emily Stephens (Editor Científico) e John Barrett (Editor-em-chefe, Cytotherapy, A Revista do ISCT) para a edição do texto.

Referências

- [1] *On Unproven Cellular Therapies 2015. Talking about unproven cell-based interventions. a reference guide: connecting our stakeholders, communicating knowledge, translating the proven Cytotherapy* (2016) *In press*
- [2] K.C. Gunter, A.L. Caplan, C. Mason, et al. *Cell therapy medical tourism: time for action. Cytotherapy*, 12 (2010), pp. 965–968
- [3] L. Margottini. *Stem cells: Italian Parliament orders €3 million trial of disputed therapy. Science*, 340 (2013), p. 1028
- [4] T.C. Srijaya, T.S. Ramasamy, N.H. Kasim. *Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. J Transl Med*, 12 (2014), p. 243
- [5] D. Scadden, A. Srivastava. *Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics. Cell Stem Cell*, 10 (2012), pp. 149–150
- [6] C.A. Bravery, J. Carmen, T. Fong, et al. *Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry. Cytotherapy*, 15 (2013), pp. 9–19



- [7] H. Main, M. Munsie, M.D. O'Connor. *Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies*. *Clin Transl Med*, 3 (2014), p. 10
- [8] N. Cuende, et al. *Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation?* *Stem Cells Transl Med*, 1 (2012), pp. 403–408
- [9] A.C. Regenberg, L.A. Hutchinson, B. Schanker, D.J. Mathews. *Medicine on the fringe: stem cell-based interventions in advance of evidence*. *Stem Cells*, 27 (2009), pp. 2312–2319
- [10] M.P. Robyn, A.P. Newman, M. Amato, M. Walawander, C. Kothe, J.D. Nerone, et al. *Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy: United States and Canada, 2014*. *Morb Mortal Wkly Rep*, 64 (2015), pp. 1071–1073
- [11] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *The political economy of the global stem cell therapy market*. King's College London (United Kingdom) (2013)
- [12] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation*. *Regen Med*, 9 (2014), pp. 353–366

Tabela I. Definição de terapias celulares não comprovadas.

- Fundamentação científica pouco clara para sugerir potencial eficácia
- Falta de compreensão do mecanismo de ação e/ou da função biológica para fundamentar a utilização clínica
- Informação insuficiente de ensaios in vitro, de modelos animais e de estudos clínicos em relação ao perfil de segurança para apoiar o uso em pacientes
- Falta de uma abordagem padronizada para confirmar a qualidade do produto e assegurar a consistência na fabricação de células
- Divulgação inadequada de informação aos pacientes para permitir o devido consentimento informado
- Uso como parte de métodos de administração não padronizados ou não validados
- Procedimentos experimentais não controlados em humanos

Tabela II. Propostas da força-tarefa presidencial da ISCT em relação a terapias celulares não comprovadas.

- Estabelecer uma força-tarefa multilateral, composta por associações de pacientes, sociedades profissionais e agências reguladoras para delinear as medidas necessárias para assegurar a proteção dos pacientes.
- Implementar um programa de longo prazo para promover a harmonização regulatória global, incluindo programas de acesso rápido para necessidades não satisfeitas que permitam a recuperação de custos e reembolso, e regulação que reconheça diferentes níveis de riscos e benefícios e forneça níveis adequados de regulação.
- Estabelecer uma base global de registros de segurança de pacientes de terapias celulares, acessível ao público.
- Promover o desenvolvimento científico racional do campo.
- Permitir acesso antecipado ético e compassivo para terapias celulares promissoras.
- Cooperar com associações científicas, profissionais e de pacientes para alavancar e compartilhar processos e recursos existentes com os pacientes em potencial.
- Fornecer ferramentas para pacientes que possam ser usadas como orientação na avaliação de um potencial tratamento.
- Estabelecer uma câmara de compensação de reembolso para ajudar empresas em estágio inicial que estão desenvolvendo terapias celulares éticas, uma fonte barata de estratégias de reembolso e conhecimento para implementar o programa.