



Bruxelas, 28.3.2014  
COM(2014) 188 final

**RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO**

**em conformidade com o artigo 25.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004**

(Texto relevante para efeitos do EEE)

# RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO

**em conformidade com o artigo 25.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004**

(Texto relevante para efeitos do EEE)

## 1. INTRODUÇÃO

O progresso científico permitiu obter um novo tipo de medicamentos com base na terapia genética, terapia com células somáticas ou engenharia de tecidos. No sentido de fornecer um quadro comum para a comercialização dos chamados medicamentos de terapia avançada (a seguir, «MTA»), foi adotado em 2007 o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de terapia avançada (a seguir, «regulamento MTA»)<sup>1</sup>

O regulamento MTA foi concebido para garantir um elevado nível de proteção da saúde humana, bem como a livre circulação de MTA na UE. A pedra angular do regulamento é a obrigação de se obter uma autorização de introdução no mercado antes da comercialização de MTA. Por sua vez, a autorização de introdução no mercado só pode ser concedida se, depois de uma avaliação científica dos perfis de qualidade, eficácia e segurança, for demonstrado que os benefícios são superiores aos riscos. O pedido de autorização de introdução no mercado deve ser apresentado à Agência Europeia de Medicamentos (a seguir, «Agência»), sendo a decisão final tomada pela Comissão. Este procedimento garante que estes medicamentos são avaliados por um organismo especializado (o Comité das Terapias Avançadas, a seguir «CTA») e que a autorização de introdução no mercado é válida em todos os Estados-Membros da UE.

O regulamento MTA habilitou a Agência a fazer recomendações científicas quanto à questão de saber se um determinado medicamento deve ser considerado como medicamento de terapia avançada (a seguir, «classificações»). Além disso, prevê a criação de um novo instrumento, o chamado procedimento de certificação, concebido como um incentivo para as pequenas e médias empresas (a seguir, «PME») que foram envolvidas nas primeiras fases do desenvolvimento de MTA mas que não dispunham dos recursos necessários à realização de ensaios clínicos. Especificamente, a certificação de que a qualidade e os aspetos pré-clínicos do desenvolvimento estão em conformidade com os requisitos regulamentares relevantes deveria ajudar as PME a atrair capitais e facilitar a transferência das atividades de investigação para as entidades com a capacidade de comercializar medicamentos.

O regulamento MTA é aplicável a partir de 30 de dezembro de 2008. No entanto, foi previsto um período de transição para MTA já no mercado da UE quando o regulamento foi adotado. Especificamente, a terapia genética e a terapia com células somáticas deviam cumprir o regulamento a partir de 30 de dezembro de 2011, ao

---

<sup>1</sup> Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

passo que os produtos da engenharia de tecidos deviam conformar-se com os novos requisitos a partir de 30 de dezembro de 2012.

Através do presente relatório, elaborado em conformidade com o artigo 25.º do regulamento MTA, a Comissão faz o ponto da situação dos MTA na UE e analisa o impacto do regulamento para as terapias avançadas. O relatório tem em conta os resultados da consulta pública sobre a aplicação do regulamento MTA, realizada pelos serviços da Comissão (a seguir, «consulta pública»).

## **2. ATIVIDADES DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS AVANÇADAS NA UE: PANORAMA ATUAL**

Existe bastante investigação em termos de terapias avançadas na UE. Concretamente, foram notificados cerca de 250 MTA distintos na EudraCT<sup>3</sup> durante o período de 2004-2010.

A maior parte da investigação em termos de terapias avançadas é conduzida por pequenas empresas e entidades que operam numa base sem fins lucrativos. Assim, quase 70 % dos promotores de ensaios clínicos com MTA notificados na EudraCT são organizações sem fins lucrativos ou PME; as grandes empresas farmacêuticas representam menos de 2 % de todos os promotores. Do mesmo modo, a maioria dos pedidos de aconselhamento científico ao CTA é igualmente apresentada por PME (ver secção 3.5).

O percurso desde as atividades de investigação até a disponibilização de medicamentos aos doentes é, em geral, difícil. Apenas uma pequena fração das moléculas investigadas como potenciais medicamentos obtém, eventualmente, uma autorização de introdução no mercado. A maioria das moléculas objeto de investigação não alcança sequer a fase de ensaios em seres humanos por uma variedade de razões (por exemplo, quando a atividade prevista da molécula ou o mecanismo de ação não forem confirmadas, ou os estudos pré-clínicos demonstrarem que o perfil de segurança não é aceitável). Além disso, estima-se que, em média, menos de um quarto das moléculas testadas em ensaios clínicos obtém uma autorização de introdução no mercado. Normalmente, o processo desde a identificação de uma substância ativa até à autorização do medicamento pode durar mais de dez anos.

Devido às características específicas das terapias avançadas, os responsáveis pelo desenvolvimento de MTA são confrontados com dificuldades adicionais. Por exemplo, a variabilidade dos materiais de base torna difícil demonstrar a homogeneidade do medicamento. Do mesmo modo, o pequeno tamanho dos lotes normalmente disponíveis e os respetivos prazos de validade (que vão de algumas horas a alguns dias) podem tornar impossível a realização de ensaios alargados. Além disso, a realização de ensaios clínicos controlados aleatórios poderá nem sempre ser possível, por exemplo, no caso de a administração do produto obrigar a um procedimento cirúrgico (isto é, a maioria dos produtos da engenharia de tecidos) ou quando não existirem tratamentos alternativos.

Além disso, o desenvolvimento de MTA é ainda dificultado pelo facto de os investigadores normalmente não disporem de financiamento adequado e de conhecimentos especializados em matéria de regulamentação para navegar

<sup>2</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/2013\\_04\\_03\\_pc\\_summary.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf)

<sup>3</sup> Base de dados de todos os ensaios clínicos iniciados na UE após 1 de maio de 2004.

corretamente através dos procedimentos de autorização de introdução no mercado. Por sua vez, as incertezas da rentabilidade do investimento são um fator dissuasor importante para os investidores.

### **3. RESUMO DA APLICAÇÃO DO REGULAMENTO MTA, DE 1 DE JANEIRO DE 2009 A 30 DE JUNHO DE 2013**

A regulação dos MTA foi um importante passo no sentido de proteger os doentes de tratamentos sem uma base científica sólida. Além disso, o regulamento MTA criou um quadro comum para a avaliação das terapias avançadas na UE.

Ainda nos encontramos no início do desenvolvimento de terapias avançadas e apenas quatro MTA receberam uma autorização de introdução no mercado. No entanto, a intensificação substancial da atividade do CTA no domínio do aconselhamento científico e da classificação, bem como o elevado número de ensaios clínicos que implicam MTA, são sinais do dinamismo do setor da investigação.

#### **3.1. Um organismo especializado e um quadro regulador adaptado**

A criação do CTA, tal como previsto no artigo 20.º do regulamento, representou um marco importante na aplicação do regulamento MTA. Este Comité reúne alguns dos melhores peritos disponíveis na UE para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia de MTA. A sua primeira reunião realizou-se em janeiro de 2009. Além disso, foi criado em novembro de 2010 um grupo de colaboração entre o CTA e os organismos notificados para os dispositivos médicos, que funciona como grupo consultivo do CTA em matéria de MTA combinados.<sup>4</sup>

O regulamento MTA habilita a Comissão a adotar requisitos específicos em matéria de conteúdo dos pedidos de autorização de introdução no mercado, de boas práticas de fabrico, de boas práticas clínicas e da rastreabilidade de MTA. Uma alteração à parte IV do anexo da Diretiva 2001/83/CE, adotada em 14 de setembro de 2009, adaptou alguns dos requisitos em termos de conteúdo dos pedidos de autorização de introdução no mercado de MTA.<sup>5</sup> Além disso, uma orientação revista em matéria de boas práticas de fabrico contendo adaptações específicas para os MTA é aplicável a partir de 31 de janeiro de 2013.<sup>6</sup> No entanto, a adoção de requisitos específicos em matéria de boas práticas clínicas e de rastreabilidade está ainda pendente, visto que se considerou necessária experiência adicional para compreender melhor o tipo de adaptações necessárias.<sup>7</sup>

As disposições específicas que regem o procedimento de certificação foram adotadas pelo Regulamento (CE) n.º 668/2009 da Comissão, de 24 de julho de 2009.<sup>8</sup>

---

<sup>4</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf)

<sup>5</sup> Diretiva 2009/120/CE da Comissão que altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada (JO L 242 de 15.9.2009, p. 3).

<sup>6</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2\\_2012-06\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf)

<sup>7</sup> Algumas recomendações relativas a boas práticas clínicas para os MTA foram, todavia, publicadas pelos serviços da Comissão ([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009\\_11\\_03\\_guideline.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf))

<sup>8</sup> Regulamento (CE) n.º 668/2009 da Comissão que executa o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere à avaliação e certificação de dados sobre a qualidade e dados não clínicos relativos a medicamentos de terapia avançada desenvolvidos por micro, pequenas e médias empresas (JO L 194 de 25.7.2009, p. 7).

### 3.2. Autorizações de introdução no mercado

Até 30 de junho de 2013, foram apresentados à Agência dez pedidos de autorização de introdução no mercado para MTA. Cinco deles diziam respeito a medicamentos que se encontravam anteriormente no mercado da UE.

Dos dez pedidos de autorização de introdução no mercado, quatro completaram com êxito o procedimento e receberam uma autorização de introdução no mercado pela Comissão:

- **ChondroCelect**, um produto da engenharia de tecidos indicado para a reparação de deficiências localizadas e sintomáticas na cartilagem do côndilo femoral do joelho nos adultos;<sup>9</sup>
- **Glybera**, um medicamento de terapia genética indicado para adultos diagnosticados com deficiência hereditária da lipoproteína lipase (LPLD) e que sofrem de crises graves ou repetidas de pancreatite, apesar de uma dieta com baixo teor de gordura;<sup>10</sup>
- **MACI**, um MTA combinado indicado para a reparação de lesões sintomáticas de espessura inteira da cartilagem do joelho (graus III e IV da Escala de Outerbridge Modificada) de 3-20 cm<sup>2</sup> em adultos esqueleticamente maduros;<sup>11</sup>
- **Provenge**, um medicamento de terapia com células somáticas indicado para o tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração (não visceral) assintomático ou pouco sintomático em homens adultos para os quais a quimioterapia não seja ainda clinicamente indicada.<sup>12</sup>

Em contrapartida, não foram bem sucedidos quatro pedidos de autorização de introdução no mercado. Um destes pedidos correspondia a um medicamento que se encontrava no mercado antes da entrada em vigor do regulamento MTA.

Em 30 de junho de 2013, o CTA estava a avaliar dois pedidos de autorização de introdução no mercado.

### 3.3. Classificações

O CTA recebeu 87 pedidos e tinha emitido 81 recomendações de classificação até 30 de junho de 2013.<sup>13</sup> Quase metade de todos os pedidos de classificação recebidos eram originários de PME e outros 15 % dos pedidos eram provenientes do setor sem fins lucrativos. Os pedidos de classificação de grandes empresas farmacêuticas representaram cerca de 5 % de todas as propostas.

---

<sup>9</sup> Autorização de introdução no mercado concedida pela Decisão C (2009) 7726 da Comissão, de 5 de outubro de 2009.

<sup>10</sup> Autorização de introdução no mercado concedida pela Decisão C (2012) 7708 da Comissão, de 25 de outubro de 2012.

<sup>11</sup> Autorização de introdução no mercado concedida pela Decisão C (2013) 4190 da Comissão, de 27 de junho de 2013.

<sup>12</sup> Autorização de introdução no mercado concedida pela Decisão C (2013) 5841 da Comissão, de 6 de setembro de 2013.

<sup>13</sup> O procedimento de classificação estava em curso no caso dos seis pedidos restantes.

### 3.4. Certificações

Apenas três pedidos de certificação tinham sido apresentados à Agência até 30 de junho de 2013. Dois dos pedidos diziam respeito exclusivamente a dados de qualidade, enquanto o terceiro pedido relacionava-se com a qualidade e dados não clínicos. O CTA concedeu a certificação nos três casos.

### 3.5. Aconselhamento científico

Até 30 de junho de 2013, a Agência tinha fornecido aconselhamento científico relacionado com MTA em 93 ocasiões; o aconselhamento era referente a 65 medicamentos diferentes. Mais de 60 % dos pedidos de aconselhamento científico foram apresentados por PME e outros 6 % eram provenientes do meio académico. Os pedidos das grandes empresas farmacêuticas representaram menos de 10 % de todos os pedidos.

Além disso, convém referir que sete dos dez requerentes de autorização de introdução no mercado tinham anteriormente solicitado aconselhamento científico.

## 4. ANÁLISE

A contribuição do regulamento MTA para a saúde pública pode ser avaliada em função de dois parâmetros: 1) até que ponto os novos MTA se tornaram disponíveis na UE; e 2) até que ponto os MTA autorizados são eficazes e seguros.

Enquanto não houver indicações que sugiram que os requisitos do regulamento MTA não são suficientemente sólidos para garantir a boa qualidade, a eficácia e o perfil de segurança dos produtos autorizados, é conveniente analisar se o elevado nível de proteção da saúde pública que o regulamento foi concebido para alcançar está a ser prejudicado pela comercialização de medicamentos que apresentam características de MTA comercializados fora do âmbito de aplicação do regulamento MTA (por exemplo, no âmbito do quadro regulamentar aplicável a tecidos e células, dispositivos médicos, ou outros).

Além disso, é conveniente analisar se há margem para facilitar o acesso dos doentes a um maior número de MTA.

### 4.1. O impacto dos MTA sobre a disponibilidade de MTA existentes

#### 4.1.1 *Terapias avançadas disponíveis na UE antes do regulamento MTA*

Foi difícil obter dados precisos sobre o número de medicamentos de terapia avançada que se encontravam no mercado da UE antes da entrada em vigor do regulamento MTA. Este facto pode ser parcialmente explicado pelas dificuldades intrínsecas ligadas à aplicação da definição de «MTA» (ver secção 4.3).

Os Estados-Membros notificaram 31 MTA como legalmente presentes no mercado da UE antes da entrada em vigor do regulamento MTA.<sup>14</sup> Este número deve ser analisado com cautela visto que, por um lado, o mesmo medicamento pode ter sido notificado por mais do que um Estado-Membro e que, por outro lado, nem todos os Estados-Membros puderam fazer a notificação. Mesmo entre os Estados-Membros que enviaram notificações, não é de excluir que os números comunicados sejam incompletos na medida em que alguns medicamentos podem ter sido colocados no mercado como tecidos/células ou dispositivos médicos, apesar de terem podido ser abrangidos pela definição de MTA.

<sup>14</sup> Dados agrupados de inquéritos efetuados pela AEM em 2007 e 2009.

É de salientar que alguns Estados-Membros indicaram que não estavam disponíveis quaisquer MTA no seu território antes da entrada em vigor do regulamento, sendo a indisponibilidade destes medicamentos mais comum nos Estados-Membros de menor dimensão.

#### 4.1.2 *Terapias avançadas após a entrada em vigor do regulamento MTA*

O reduzido número de pedidos de autorização de introdução no mercado recebido pela Agência (ver ponto 3.2) mostra que um número significativo de responsáveis pelo desenvolvimento de MTA já existentes no mercado antes da entrada em vigor do regulamento MTA não solicitou uma autorização de introdução no mercado.

De acordo com os dados comunicados pelos Estados-Membros, tinham sido concedidas, até abril de 2012, cerca de 60 derrogações à obrigação de obter uma autorização de introdução no mercado antes da comercialização de terapias avançadas.<sup>15</sup> Foram concedidas derrogações ao abrigo do artigo 3.º, n.º 7, da Diretiva 2001/83/CE («isenção hospitalar»), bem como ao abrigo de outras disposições da diretiva, nomeadamente o artigo 5.º<sup>16</sup>.

Daqui resulta que os efeitos da entrada em vigor do regulamento MTA sobre a disponibilidade de tratamentos anteriormente disponíveis são difíceis de determinar na prática:

Por um lado, um número significativo de MTA existentes continua a ser utilizado na ausência de uma autorização de introdução no mercado ao abrigo de derrogações concedidas pelos Estados-Membros (isenção hospitalar ou outras).

Por outro lado, a maior parte dos MTA que foram notificados pelos Estados-Membros como sendo comercializados nos respetivos territórios antes do regulamento MTA entrar em vigor dizia respeito a medicamentos contendo condrócitos (16 em 31). Visto que a autorização de introdução no mercado no âmbito do regulamento MTA é válida em todos os Estados-Membros e tendo em conta que foram concedidas duas autorizações de introdução no mercado a medicamentos contendo condrócitos, a aplicação do regulamento MTA pode, na realidade, ter conduzido a uma cobertura mais vasta do território da UE no que se refere a esses medicamentos.

## 4.2. **Isenção hospitalar**

O regulamento MTA confere aos Estados-Membros o poder de autorizar a utilização de MTA feitos por medida e preparados a título esporádico na ausência de uma autorização de introdução no mercado, desde que o medicamento seja utilizado para doentes individuais num hospital e sob a responsabilidade profissional de um médico.<sup>17</sup> A chamada isenção hospitalar requer a aplicação de requisitos nacionais em matéria de qualidade, rastreabilidade e farmacovigilância equivalentes aos exigidos para medicamentos autorizados.

A isenção hospitalar permite que os doentes recebam um MTA em condições controladas nos casos em que não esteja disponível nenhum medicamento autorizado. Além disso, facilita a investigação e o desenvolvimento em matéria de

<sup>15</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013\\_05\\_pc\\_atmp/07\\_2\\_pc\\_atmp\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf)

<sup>16</sup> O artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE prevê que um Estado-Membro pode excluir das disposições da diretiva os medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa-fé não solicitado, elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal direta.

<sup>17</sup> Artigo 28.º, n.º 2, do regulamento MTA que, por sua vez, alterou o artigo 3.º da Diretiva 2001/83/CE.

terapias avançadas por organizações sem fins lucrativos (como universidades e hospitais) e pode ser um instrumento útil para obter informações antes de se procurar obter uma autorização de introdução no mercado.

No entanto, a experiência adquirida desde a entrada em vigor do regulamento revela que existe um risco de que uma utilização muito ampla da isenção hospitalar possa ser dissuasora da apresentação de pedidos de autorização de introdução no mercado. Especificamente, os MTA com uma autorização de introdução no mercado têm custos de desenvolvimento e manutenção mais elevados do que os MTA disponibilizados através da isenção hospitalar, dado que a autorização de introdução no mercado está ligada a requisitos mais rigorosos em termos de exigências de dados e de obrigações pós-comercialização. Os responsáveis pelo desenvolvimento que pretendam obter uma autorização de introdução no mercado estão, por conseguinte, numa situação de desvantagem concorrencial face às empresas que comercializam os medicamentos através da isenção hospitalar.

Se a isenção hospitalar se tornasse a via normal para comercializar terapias avançadas, haveria consequências prejudiciais para a saúde pública. Em primeiro lugar, os ensaios clínicos continuam a constituir o principal meio para obter informações fiáveis sobre a eficácia e o perfil de segurança de um medicamento, e a administração sistemática de medicamentos complexos a doentes na ausência de ensaios clínicos adequados poderia colocar os doentes em risco. Em segundo lugar, a recolha de dados sobre a eficácia e a segurança do tratamento seria seriamente comprometida, dado que cada centro apenas geraria informações sobre um pequeno número de pacientes e não haveria qualquer transmissão de informações às autoridades de outro Estado-Membro onde o mesmo tipo de medicamento pode ser utilizado também no âmbito da isenção hospitalar. Além disso, o tratamento não seria disponibilizado a todos os doentes em toda a UE.

É, por conseguinte, necessário encontrar um equilíbrio entre a necessidade de garantir que os MTA são postos à disposição dos doentes só depois de a qualidade, eficácia e segurança do mesmo ter sido devidamente demonstrada e a necessidade de facilitar o acesso precoce a novos tratamentos em caso de necessidades médicas ainda por satisfazer.

A falta de harmonização relativamente às condições requeridas pelos Estados-Membros para a aplicação da isenção foi igualmente identificada na consulta pública como um problema. A utilização que é feita desta derrogação é muito diferente nos vários Estados-Membros, em parte devido às diferentes abordagens quanto ao significado de esporádico. Por exemplo, ao passo que o conceito de esporádico é interpretado de forma restritiva em alguns Estados-Membros, onde é fixado um número máximo de doentes, em alguns casos não existe qualquer limite e a derrogação é aplicada caso a caso.

A clarificação das condições ao abrigo das quais a isenção hospitalar é possível e dos requisitos que lhe estão associados poderia contribuir para melhorar o funcionamento do mercado interno das terapias avançadas. Neste contexto, deve ser dada a devida atenção à notificação dos resultados, especialmente os resultados negativos, de modo a que os doentes não sejam inutilmente expostos a tratamentos não seguros/ineficazes.

Outras questões que poderiam beneficiar de um esclarecimento adicional incluem:



— o papel das disposições derogatórias da Diretiva 2001/83/CE, exceto a isenção hospitalar (nomeadamente o artigo 5.º, n.º 1,), no contexto dos MTA e

— o papel dos dados gerados pela utilização de um medicamento no âmbito da isenção hospitalar no contexto de um pedido de autorização de introdução no mercado.

### **4.3. Âmbito de aplicação do regulamento e classificação de MTA**

#### *4.3.1 Âmbito de aplicação do regulamento MTA*

Três tipos de medicamentos são considerados MTA: terapias génicas, terapias com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos. A classificação de um produto numa ou noutra destas categorias pode envolver uma avaliação científica complexa. Especificamente, pode ser difícil determinar se a manipulação de um material vivo deve ser considerada como substancial. Mesmo a questão de saber se as células ou os tecidos se destinam a desempenhar a mesma função no dador e no recetor pode ser complicado em alguns casos (por exemplo, material da medula óssea).

A experiência na aplicação das definições das diferentes categorias de MTA pelo CTA mostra que certos aspetos da definição poderiam ser melhor clarificados para assegurar uma melhor adequação das definições legais com a realidade científica subjacente.

Adicionalmente, sendo as terapias avançadas um domínio sujeito a rápido progresso científico, é necessário manter em revisão contínua as definições de terapias génicas, terapias com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos. Estão a surgir novos medicamentos inovadores que, claramente, não estão abrangidos pelas disposições existentes. Por exemplo, o desenvolvimento de dispositivos que permitem a recolha de células ou tecidos, a sua transformação em ambiente fechado e a reinjeção no dador no mesmo procedimento levanta questões quanto ao modo como estes tratamentos devem ser regulamentados (especialmente no caso de utilização não homóloga).

#### *4.3.2 Classificação*

Um número cada vez maior de produtos biológicos inovadores apresenta suscetíveis de serem abrangidas por vários regimes regulamentares (por exemplo, medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, ou tecidos e células). Para atingir um nível adequado de proteção da saúde pública, é essencial que exista clareza sobre o regime que é aplicável aos novos medicamentos. Além disso, os responsáveis pelo desenvolvimento também necessitam compreender claramente o quadro regulamentar que será aplicado aos seus produtos, de modo a que o processo de desenvolvimento possa ser adaptado aos requisitos pertinentes.

Todavia, foram comunicados casos em que as autoridades competentes dos Estados-Membros tinham chegado a conclusões divergentes sobre se um determinado medicamento devia ser considerado como MTA ou não. As disparidades existentes em toda a UE sobre a classificação de MTA foram também consideradas problemáticas na consulta pública levada a cabo pelos serviços da Comissão para a preparação do presente relatório.

A possibilidade de o mesmo medicamento poder estar sujeito a exigências diferentes nos vários países da UE implica que o nível de proteção da saúde pública varia em função do local de residência do doente. O facto de o mesmo medicamento poder ser comercializado sob diferentes regimes regulamentares é não só indesejável do ponto

de vista da saúde pública, mas diminui igualmente o incentivo ao desenvolvimento de MTA. Em primeiro lugar, a incerteza quanto ao potencial de mercado de um medicamento desincentiva os investimentos. Em segundo lugar, uma classificação divergente do mesmo medicamento distorce a concorrência entre responsáveis pelo desenvolvimento. Por último, a aplicação de diferentes requisitos regulamentares em toda a UE constitui um entrave à livre circulação destes medicamentos.

O regulamento MTA conferiu à Agência a tarefa de fornecer recomendações científicas sobre as classificações de terapia avançada. O aconselhamento é prestado gratuitamente e não é vinculativo.

O mecanismo de classificação previsto no regulamento MTA revelou dois pontos fortes. Em primeiro lugar, a avaliação centralizada garante um ponto de vista único em toda a UE e oferece segurança. Em segundo lugar, o facto de o serviço ser prestado gratuitamente levou as pequenas empresas a utilizar este mecanismo (ver secção 3.3). Na opinião da Comissão, trata-se de um resultado positivo, uma vez que pode ajudar a assegurar que o processo de desenvolvimento destes medicamentos é concebido, desde o início, de forma a otimizar as possibilidades de obtenção de uma autorização de introdução no mercado.

Contudo, o atual mecanismo de classificação também apresenta algumas fraquezas. Primeiro, a conclusão do CTA que um medicamento é um MTA pode não ser tida em consideração por um fabricante que deseje comercializar o medicamento sem gerar dados sobre a eficácia e segurança e/ou sem respeitar os requisitos de qualidade e de farmacovigilância próprios dos medicamentos. Uma outra limitação do sistema atual é o facto de as autoridades competentes dos Estados-Membros não terem a possibilidade de obter o parecer do CTA quando são confrontadas com a questão de saber se um medicamento deve ser considerado como MTA.

#### **4.4. Requisitos relativos à autorização de introdução no mercado de MTA**

##### *4.4.1 Generalidades*

O regulamento MTA baseia-se nos procedimentos, conceitos e requisitos concebidos para medicamentos de base química. No entanto, os MTA apresentam características muito diferentes. Além disso, em contraste com os medicamentos de base química, a investigação em termos de terapias avançadas é, na sua maioria, efetuada por universidades, organizações sem fins lucrativos e PME, que têm poucos recursos financeiros e muitas vezes não estão familiarizados com o sistema regulamentar que rege os medicamentos.

A Diretiva 2009/120/CE da Comissão prevê requisitos adaptados em termos da informação que os requerentes devem fornecer aquando da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado de um MTA. Está igualmente prevista a possibilidade de aplicar uma abordagem baseada no risco para determinar o alcance dos dados sobre a qualidade, bem como dos dados clínicos e não clínicos.

No entanto, a consulta pública revela um desejo generalizado que se aumente a flexibilidade, em especial no domínio da qualidade, com vista a garantir que os requisitos para os pedidos de autorização de introdução no mercado tomarão em devida conta os progressos científicos e as especificidades dos MTA. Este ponto de vista foi partilhado pelos inquiridos que representam a indústria, os doentes, os hospitais, as universidades e as organizações sem fins lucrativos.

Para além de possíveis adaptações específicas aos requisitos em matéria de dados sobre qualidade ou eficácia/segurança, foi sugerido que, a fim de incentivar o

desenvolvimento de terapias avançadas, devem explorar-se também outras abordagens para reduzir os custos da regulamentação. Assim, vários dos inquiridos na consulta pública sugeriram a introdução de uma autorização de introdução no mercado concedida com base em dados limitados a utilizar num contexto restrito especialmente em caso de necessidades médicas ainda por preencher. Os dados recolhidos sobre as utilizações em contextos restritos podem vir a ser utilizados para alargar a autorização de introdução no mercado até a converter numa autorização normalizada.

#### 4.4.2 *Casos de MTA autólogos*

No caso de medicamentos autólogos, as células ou os tecidos são colhidos de um doente, tratados ou multiplicados e, por último, são novamente introduzidos no mesmo doente. As matérias-primas (ou seja, as células/tecidos) são diferentes para cada doente e, conseqüentemente, o processo de fabrico destes medicamentos tem características específicas em comparação com outros medicamentos.

No entanto, nem todos os medicamentos autólogos enfrentam os mesmos desafios de fabrico. A este respeito, importa distinguir dois cenários diferentes. Por um lado, existem medicamentos autólogos em que as células ou os tecidos do paciente são transportados para uma empresa farmacêutica e o medicamento final é devolvido ao hospital para implantação/injeção no mesmo doente. Os medicamentos ChondroCelect, MACI e Provenge, que receberam uma autorização de introdução no mercado centralizada, são exemplos de MTA autólogos. Por outro lado, há casos em que as células ou os tecidos do paciente são manipulados no hospital (por exemplo, através de dispositivos médicos desenvolvidos para a separação e manipulação celular) antes de serem administrados novamente ao mesmo doente.

Na consulta pública, alguns inquiridos consideravam que os MTA autólogos não devem ser regulamentados como medicamentos. Embora esta abordagem permitisse reduzir os custos de desenvolvimento associados à utilização destes medicamentos, a necessidade de assegurar um nível adequado de proteção da saúde pública deve, na opinião da Comissão, prevalecer sobre considerações de natureza económica.

A regulamentação destes produtos como medicamentos garante que a sua relação risco-benefício foi considerada positiva por um organismo independente e altamente especializado, que os doentes são objeto de acompanhamento após o tratamento e que os profissionais de cuidados de saúde podem ter conhecimento dos efeitos duradouros do tratamento (não só em termos de segurança, mas também de eficácia).

No entanto, é importante que os requisitos aplicáveis aos medicamentos autólogos sejam proporcionados e adaptados às suas características específicas. Exigir que os medicamentos autólogos que são fabricados no hospital antes da administração ao doente cumpram os controlos de qualidade e os requisitos de fabrico dos medicamentos normalizados de base química impediria, na prática, o desenvolvimento destes tratamentos, dado que cada tratamento deveria ser acompanhado de um certificado de libertação de lotes e cada hospital deveria ser titular de uma licença de fabrico.

#### 4.4.3 *Casos de MTA combinados*

Os MTA combinados são MTA que contêm células ou tecidos viáveis e que incorporam um ou mais dispositivos médicos como parte integrante do medicamento. Os MTA que incorporam um dispositivo mas que contêm células ou tecidos não

viáveis são igualmente MTA combinados se a ação das células ou dos tecidos sobre o corpo humano tiver primazia sobre o dispositivo.

No quadro das regras atuais, a avaliação científica final do MTA combinado é realizada pelo CTA. No entanto, para a parte relativa ao dispositivo, a Agência deve basear-se na avaliação dos organismos notificados (se disponível). Se não existir uma avaliação realizada pelos organismos notificados, a Agência é, em princípio, obrigada a consultar um deles, a menos que o CTA considere que tal não é necessário.

A consulta pública mostrou que a avaliação separada do dispositivo e do medicamento é, de um modo geral, considerada um encargo excessivo quando o dispositivo não é comercializado separadamente. Assim, verificou-se um forte apoio ao princípio de uma avaliação única (pelo CTA) para MTA em que o dispositivo seja parte integrante do medicamento (ou seja, todos os MTA combinados). Além disso, a consulta pública mostrou que as partes interessadas têm dificuldade em compreender, na prática, a interação entre a Agência e os organismos notificados.

Foi igualmente identificado o risco de o atual quadro regulamentar incentivar os responsáveis pelo desenvolvimento a utilizarem dispositivos médicos já autorizados (mesmo se para uma utilização diferente da utilização prevista no MTA combinado), em vez de desenvolverem novos dispositivos, mais bem orientados. Esta linha de ação pode ser induzida pela percepção de que a escolha de um dispositivo com a marcação CE facilitará o procedimento de regulamentação.

#### **4.5. Procedimento de autorização de introdução no mercado**

O regulamento MTA exige que os pedidos de autorização de introdução no mercado de terapias avançadas sejam apresentados à Agência. A avaliação científica destes medicamentos envolve até cinco comités. Concretamente:

- i) o CTA avalia o pedido de autorização de introdução no mercado e dá o seu parecer ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano («CMUH»);
- ii) o CMUH adota um parecer que é transmitido à Comissão;
- iii) o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância («CARF») apresenta recomendações ao CMUH sobre questões de farmacovigilância;
- iv) o Comité Pediátrico («CP») intervém sobre aspetos relacionados com as obrigações impostas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho;<sup>18</sup> e
- v) o Comité dos Medicamentos Órfãos («CMO») elabora pareceres científicos destinados à Comissão relativamente a aspetos relacionados com a aplicação dos incentivos órfãos (este Comité só é envolvido, por conseguinte, se o requerente solicitar o estatuto de medicamento órfão).

O atual procedimento de autorização de introdução no mercado tem-se revelado difícil de gerir na prática e é também um desafio para os potenciais requerentes, que são normalmente entidades não familiarizadas com o procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado. A este respeito a consulta pública revelou que

<sup>18</sup>

Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

o procedimento de avaliação de MTA na Agência é considerado demasiado complexo, particularmente para as PME e as organizações sem fins lucrativos.

Em suma, a experiência adquirida desde a entrada em vigor do regulamento MTA revela que há margem para racionalizar o procedimento de avaliação dos MTA. A simplificação deste procedimento deve não só trazer benefícios para os potenciais requerentes mas deve também garantir que existe uma sólida avaliação destes medicamentos complexos e uma atribuição clara de responsabilidades na Agência para esta tarefa.

#### **4.6. Certificação**

A certificação de dados sobre a qualidade e dados não clínicos pela Agência foi um novo instrumento destinado a ajudar as PME a atraírem investimentos/obter receitas para o desenvolvimento de MTA. Por analogia com as reduções aplicadas em caso de aconselhamento científico, a Agência aplicou uma redução de taxas de 90 % para os pedidos de certificação apresentados por PME<sup>19</sup>.

Contudo, o número muito reduzido de pedidos de certificações recebidos é um resultado dececionante. A baixa utilização do procedimento de certificação pode ser parcialmente explicado pela exclusão das entidades não comerciais do sistema de certificação. Alargar a categoria de requerentes que podem requerer uma certificação poderia, por conseguinte, contribuir para aumentar o valor acrescentado deste instrumento.

Além disso, os resultados da consulta pública e o inquérito realizado pela EMA<sup>20</sup> sugere que o valor da certificação poderia aumentar se fossem feitas algumas alterações, tais como uma clarificação da relação entre a certificação e o procedimento de autorização de introdução no mercado, ou a extensão do sistema de certificação para abranger outras partes do processo (ou seja, os aspetos clínicos).

#### **4.7. Aconselhamento científico**

Os contactos iniciais entre os responsáveis pelo desenvolvimento de MTA e as autoridades são importantes para assegurar que as atividades de desenvolvimento são concebidas da melhor forma possível no sentido de maximizar as possibilidades de obtenção de uma autorização de introdução no mercado. Compreender, numa fase inicial de desenvolvimento, os requisitos necessários para demonstrar a segurança e eficácia do medicamento é particularmente importante para os responsáveis pelo desenvolvimento que não estão familiarizados com os procedimentos de autorização de introdução no mercado.

Como incentivo aos responsáveis pelo desenvolvimento para debater o desenvolvimento dos seus produtos com a Agência, o regulamento MTA prevê reduções significativas a nível das taxas para os pedidos de aconselhamento científico. O desconto aumentou para 90 % no caso das PME.

O grande número de pedidos de aconselhamento científico recebidos pela Agência no período abrangido no presente relatório é uma evolução positiva que pode contribuir para que as atividades de investigação se traduzam com êxito em medicamentos concretos. De particular relevância é o facto de que a maioria dos pedidos de aconselhamento científico emanou de PME (ver ponto 3.5). O forte desconto aplicado às PME revelou-se, pois, eficaz.

<sup>19</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf)

<sup>20</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf)

Em contrapartida, a exclusão de certas organizações sem fins lucrativos da taxa incentivadora foi identificada na consulta pública como uma lacuna. A baixa percentagem de pedidos de aconselhamento científico do meio académico (6 %) indica que uma redução da taxa análoga à aplicada às PME poderia incentivar os investigadores que trabalham num ambiente académico (ou outro sem fins lucrativos) a solicitar o aconselhamento científico da Agência.

#### **4.8. Taxas incentivadoras relativas ao pedido de autorização de introdução no mercado e obrigações pós-comercialização**

As taxas associadas ao pedido de autorização de introdução no mercado e às atividades pós-comercialização (durante o primeiro ano após a concessão da autorização) foram reduzidas em 50 % para as PME e hospitais se existisse um interesse para a saúde pública no MTA em questão. Estas reduções de taxas foram, no entanto, limitadas no tempo e já não se aplicam.

É difícil estabelecer conclusões gerais sobre o impacto desta taxa incentivadora visto apenas terem sido concedidas duas autorizações de introdução no mercado durante o respetivo período de validade. No entanto, em termos gerais, os custos associados às atividades pós-comercialização podem ser muito significativos, em especial se for imposto um grande número de obrigações pós-comercialização. Estes custos podem ser inoportáveis para as pequenas empresas, nomeadamente até ao momento em que o medicamento seja capaz de gerar rendimentos (ou seja, na pendência do acordo dos organismos nacionais competentes para os procedimentos de reembolso).

### **5. CONCLUSÕES**

As terapias avançadas têm potencial para trazer grandes benefícios para os doentes. Contudo, existem ainda muitas incógnitas e é, por conseguinte, importante instituir controlos adequados para evitar consequências negativas para a saúde pública.

O regulamento MTA protege os doentes ao exigir a realização de uma análise independente dos MTA pelos melhores peritos disponíveis na UE, de acordo com elevadas normas de qualidade, eficácia e segurança antes de o medicamento ser posto à disposição dos doentes.

No entanto, requisitos demasiado pesados poderiam ter consequências prejudiciais para a saúde pública, uma vez que poderiam impedir o aparecimento de terapêuticas válidas para necessidades médicas ainda por satisfazer. A regulamentação neste domínio deve contribuir para a criação de condições que facilitem o aparecimento de novos medicamentos, preservando simultaneamente um elevado nível de proteção da saúde pública. É igualmente importante que o quadro regulamentar seja adaptado ao rápido progresso científico.

Com base na experiência acumulada desde a entrada em vigor do regulamento MTA, podem identificar-se algumas possibilidades de ajudar a que as atividades de investigação se traduzam em MTA ao dispor dos doentes em toda a UE, mantendo simultaneamente um elevado nível de proteção da saúde pública, incluindo:

- esclarecer o âmbito de aplicação do regulamento MTA através do aperfeiçoamento das atuais definições de MTA e de uma reflexão sobre o quadro regulamentar adequado para novos medicamentos inovadores que podem não ser abrangidos pelas disposições em vigor;

- analisar medidas destinadas a evitar disparidades na classificação dos MTA na EU;
- clarificar as condições de aplicação da isenção hospitalar, bem como o papel dos dados daí obtidos no contexto dos procedimentos de autorização de introdução no mercado;
- rever os requisitos aplicáveis à autorização de MTA, de modo a garantir que são proporcionados e estão bem adaptados às características específicas, tendo em especial consideração medicamentos autólogos;
- racionalizar os procedimentos de autorização de introdução no mercado;
- alargar o procedimento de certificação e clarificar a ligação entre a certificação e o procedimento de autorização de introdução no mercado;
- criar um ambiente mais favorável para os responsáveis pelo desenvolvimento de MTA que trabalham num ambiente académico ou sem fins lucrativos, promovendo o contacto com as autoridades numa fase precoce, através da aplicação de redução das taxas para aconselhamento científico e alargando o sistema de certificação a esses responsáveis;
- equacionar eventuais taxas incentivadoras para reduzir o impacto financeiro das obrigações pós-comercialização.