



Bruxelas, 13.1.2023
COM(2023) 9 final

RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO

sobre um estudo de viabilidade de um sistema de revisão baseado na substância ativa («monografias») e outras alternativas potenciais para a avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos veterinários

1. INTRODUÇÃO

O presente relatório dá cumprimento à obrigação da Comissão, nos termos do artigo 156.º do Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho¹, de apresentar as conclusões de um estudo de viabilidade sobre um sistema de revisão baseado na substância ativa e outras alternativas potenciais para a avaliação dos riscos ambientais (ARA) dos medicamentos veterinários (MV).

Descreve igualmente as conclusões da Comissão no que diz respeito aos potenciais impactos, bem como à exequibilidade da eventual aplicação de uma nova abordagem da ARA no momento atual em que a aplicação do novo quadro jurídico em matéria de MV acaba de ter início e está ainda em curso.

2. CONTEXTO

Tanto os cuidados de saúde humana como os cuidados veterinários dependem de produtos farmacêuticos. Há cerca de 3 000 princípios ativos farmacêuticos autorizados em medicamentos para uso humano ou veterinário, ou em ambos, com uma grande variabilidade entre os Estados-Membros². Atualmente, há cerca de 600 princípios ativos farmacêuticos autorizados em MV na UE. Alguns dos princípios ativos farmacêuticos são também utilizados como substâncias ativas em produtos biocidas ou em produtos fitofarmacêuticos.

Embora os benefícios da utilização responsável destas substâncias nos MV sejam amplamente reconhecidos, existem preocupações quanto aos potenciais efeitos adversos das mesmas no ambiente e na saúde humana através do ambiente. Os legisladores já deram resposta à preocupação relacionada com os produtos farmacêuticos no ambiente. O requisito de uma ARA dos MV enquanto parte do processo de autorização de introdução no mercado foi introduzido pela primeira vez pela Diretiva 92/18/CEE³. Os requerentes de novas autorizações de introdução no mercado (AIM) de MV têm de fornecer uma ARA, com base em duas fases sucessivas⁴. Na fase I, é avaliada a exposição potencial do ambiente ao MV à luz da utilização prevista. A fase II⁵ só deve ser realizada para os MV para os quais a fase I conclua que, tendo em conta a exposição do ambiente, é necessária uma avaliação mais exaustiva. Esta fase encontra-se estruturada em torno da abordagem de quociente de risco e combina a extensão da exposição com outros dados sobre o destino e os efeitos dos MV nos compartimentos ambientais que causam preocupação. Atualmente, a ARA baseia-se em várias

¹ Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE (JO L 4 de 7.1.2019, p. 43).

² Comissão Europeia, Direção-Geral do Ambiente, Kümmerer, K., «Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment: final report» (não traduzido para português), Serviço das Publicações, 2019, <https://op.europa.eu/s/wEcR>.

³ Diretiva 92/18/CEE da Comissão, de 20 de março de 1992, que altera o anexo da Diretiva 81/852/CEE do Conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, toxicofarmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários (JO L 97 de 10.4.1992, p. 1).

⁴ *Ibidem*, secção 5.3 do anexo.

⁵ *Ibidem*, secção 5.4 do anexo.

orientações: as orientações 6⁶ e 38⁷ da Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos Veterinários (VICH) e a orientação⁸ do Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV). Nos termos da Diretiva 2001/82/CE⁹, todos os MV genéricos tinham de ser submetidos a uma ARA, independentemente de essa informação já estar disponível para o MV original. Este requisito forneceu informações ambientais sobre uma série de medicamentos «com legado» e ajudou a melhorar a proteção do ambiente.

À semelhança da legislação anterior¹⁰, o Regulamento (UE) 2019/6 exige uma ARA para novos pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM), de acordo com os princípios acima referidos. No entanto, com a sua entrada em aplicação em 28 de janeiro de 2022, deixou de ser exigida uma ARA para os pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos, com exceção dos genéricos relativamente aos quais tenha sido concedida uma AIM ao MV de referência antes de 1 de outubro de 2005¹¹. Outra alteração importante é a possibilidade de as autoridades competentes (AC), ao harmonizarem os resumos das características do medicamento e em conformidade com o artigo 72.º do Regulamento (UE) 2019/6, solicitarem ao titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) que atualize a documentação pertinente relativa à segurança ambiental dos MV de referência autorizados antes de outubro de 2005 e identificados como potencialmente prejudiciais para o ambiente¹².

O atual sistema de ARA baseado no medicamento apresenta uma série de inconvenientes: não garante uma avaliação coerente e harmonizada dos riscos ambientais dos MV que contêm a mesma substância ativa; não existe qualquer obrigação legal de rever as avaliações dos riscos existentes para ter em conta a evolução científica; falta transparência, uma vez que os dados não se encontram disponíveis ao público; e os MV autorizados antes de outubro de 2005 não são automaticamente revistos pelas autoridades competentes e, por conseguinte, não dispõem de uma ARA em conformidade com as atuais orientações.

No outono de 2020, a Comissão nomeou um contratante para realizar um estudo de viabilidade no sentido de identificar, recolher e analisar provas da adequação e exequibilidade da transição para um sistema baseado na substância ativa, em vez do atual sistema baseado no medicamento.

⁶ Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV), «Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products – Phase 1» (CVMP/VICH/592/98-FINAL) (não traduzido para português), disponível em: <https://europa.eu/!ytmMgd>.

⁷ Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV), «Guidelines on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II» (CVMP/VICH/790/03-FINAL) (não traduzido para português), disponível em: <https://europa.eu/!bRyWpH>.

⁸ Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV), «Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38» (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) (não traduzido para português), disponível em: <https://europa.eu/!fQjmTC>.

⁹ Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (JO L 311 de 28.11.2001, p. 1).

¹⁰ *Ibidem*.

¹¹ Regulamento (UE) 2019/6, artigo 18.º, n.º 7.

¹² *Ibidem*, artigo 72.º.

No seu relatório¹³, o contratante analisou os possíveis impactos de um «sistema de monografias» baseado na substância ativa, juntamente com duas propostas alternativas da indústria, e avaliou a eficiência e a eficácia dessas propostas na consecução dos objetivos do Regulamento (UE) 2019/6. Para a realização do estudo de viabilidade, o contratante levou a cabo uma pesquisa bibliográfica e entrevistas exploratórias com as partes interessadas. Com base nestes elementos, o contratante identificou as fontes de dados pertinentes e as lacunas de dados que subsistem. Numa segunda fase, o contratante tentou colmatar algumas destas lacunas de dados através de entrevistas estruturadas e de um inquérito em linha.

3. DESCRIÇÃO GERAL DO SISTEMA DE MONOGRAFIAS E DAS ALTERNATIVAS AVALIADAS

Sistema de monografias

O sistema de monografias baseado na substância ativa, proposto por Rönnefahrt *et al.*¹⁴, prevê a criação de uma recolha uniforme à escala da UE de dados ambientais pertinentes e de elevada qualidade para os princípios ativos farmacêuticos utilizados em MV no mercado da UE. As monografias seriam obrigatórias para os princípios ativos farmacêuticos dos MV que exigem uma ARA com avaliação de fase II e dos MV antiparasitários para animais destinados à produção de alimentos, uma vez que se espera que conduzam a uma maior exposição e impacto negativo no ambiente.

¹³ Schwonbeck, S., Breuer, F., Hahn, S., Brinkmann, C., Vosen, A., Radic, M., Vidaurre, R., Alt, J., Oelkers, K., Mezler, A., Floeter, C., *Feasibility Study of an Active-substance-based Review System ('Monographs') and Other Potential Alternatives for the Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products* (não traduzido para português), EW-06-21-127-EN-N, União Europeia, Luxemburgo, 2021, ISBN 978-92-76-42335-5, doi: 10.2875/94477, disponível em <https://op.europa.eu/s/wvC9>.

¹⁴ Rönnefahrt, I., «Experiences with environmental risk assessment in the authorization procedure of Veterinary Medicinal Products», em *International Workshop on Eco-Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products*. 2013, Agência Federal do Ambiente, Dessau-Roßlau: 4 a 5 de dezembro de 2013, Berlim, p. 1-27, disponível em: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/roennefahrt_vortrag_veroeffentlichung_2.pdf, consultado em: 9 de setembro de 2022.

Rönnefahrt, I., «Monograph system of active pharmaceutical substances: necessity, challenges and perspectives», em *Workshop: Monograph system on active pharmaceutical substances*. 2014, Agência Federal do Ambiente, Alemanha: Bruxelas, Bélgica, p. 1-17, disponível em: https://www.ecologic.eu/sites/default/files/event/2015/4_monograph_system_workshop_2014_roennefahrt.pdf, consultado em: 9 de setembro de 2022.

Rönnefahrt, I., N. Adler, e S. Hickmann. «Paradigm shift - Towards a substance-based environmental risk assessment of pharmaceuticals», em *SETAC Europe Annual Meeting 2016*. Nantes, França: Agência Federal do Ambiente, resumo disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.setac.org/resource/resmgr/abstract_books/setac_europe_abstractbook_na.pdf, p. 305, consultado em: 9 de setembro de 2022.

Rönnefahrt, I. e N. Adler, «Harmonised environmental information of pharmaceutical substances – the essential base for risk assessment and risk management», em *International Conference on Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment (ICRAPHE)*. 2016, Agência Federal do Ambiente: 8 a 9 de setembro de 2016, Paris, França, p. 1, resumo disponível em: https://www.acadpharm.org/dos_public/ICRAPHE_abstract_book_VF.pdf, p. 129, consultado em 9 de setembro de 2022.

Rönnefahrt, I., «The ERA master file concept», em *Workshop «How to achieve an appropriate Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products»*. 2017, Agência Federal do Ambiente, Alemanha: Bruxelas, Bélgica, p. 1-14, disponível em: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/362/dokumente/05_era_master_file_system_roennefahrt.pdf, consultado em: 9 de setembro de 2022.

O sistema de monografias conteria apenas informações sobre os princípios ativos farmacêuticos utilizados em MV e não sobre MV específicos. Por conseguinte, não constituiria um sistema de aprovação nem substituiria a ARA de um MV, fornecendo antes os dados a utilizar nas avaliações ecotoxicológicas subsequentes a nível do medicamento. A monografia de um princípio ativo farmacêutico conteria, assim, as informações ambientais que são essenciais para a preparação da ARA de um MV que contenha esse princípio ativo farmacêutico. No sistema atual, cada titular da AIM tem de realizar investigação para obter dados sobre o princípio ativo farmacêutico, a fim de preparar a ARA do MV. O sistema de monografias facilitaria, assim, a preparação das ARA baseadas nos medicamentos tendo em conta os dados sobre os princípios ativos farmacêuticos. Além disso, a disponibilização ao público dos dados ambientais sobre os princípios ativos farmacêuticos aumentaria a transparência e garantiria condições de concorrência mais equitativas para os titulares das AIM.

No mínimo, as monografias teriam de conter os seguintes dados: resumos de estudos, parâmetros de estudos ecotoxicológicos, parâmetros relativos às propriedades físico-químicas e parâmetros sobre o destino ambiental (degradação e adsorção), a concentração ambiental prevista mais elevada no solo (PEC_{SOIL}, na sigla em inglês) ou a concentração de introdução ambiental mais elevada na água (EIC_{aquatic}, na sigla em inglês), tendo por base as ARA de fase II existentes para quaisquer MV que contenham o mesmo princípio ativo farmacêutico e autorizados na UE.

O sistema de monografias centrar-se-ia, em primeiro lugar, nos princípios ativos farmacêuticos autorizados antes de outubro de 2005, com prioridade para os que têm relevância do ponto de vista ambiental. Caberia à Comissão elaborar uma lista dos princípios ativos farmacêuticos prioritários.

Para os MV já autorizados na UE cujo risco ambiental tenha sido avaliado numa ARA de fase II, a recolha dos dados necessários ficaria a cargo de todos os titulares das AIM em causa. No caso dos MV autorizados antes de outubro de 2005 para os quais falte uma ARA, todos os titulares das AIM de MV com o mesmo princípio ativo farmacêutico seriam legalmente obrigados a colaborar num consórcio no sentido de fornecer os dados ambientais exigidos para a monografia.

No caso de um MV de referência novo que contenha um princípio ativo farmacêutico novo, a empresa que apresenta o pedido de AIM forneceria os dados ambientais necessários de acordo com a utilização prevista da substância no MV de referência novo. O âmbito dos dados da monografia dependeria da utilização do princípio ativo farmacêutico no MV (por exemplo, um MV para animais destinados à produção de alimentos exigiria, na maioria dos casos, uma ARA de fase II).

Subsequentemente, a EMA avaliaria os projetos de monografias. Todas as monografias seriam armazenadas numa base de dados, por exemplo alojada pela EMA. O seu conteúdo seria disponibilizado a todas as partes interessadas, ou seja, universidades, autoridades ambientais, gestores de recursos hídricos, indústria, etc.

No entanto, o sistema de monografias proposto por Rönnefahrt *et al.* não especifica de que forma a Comissão definiria a prioridade para as substâncias existentes, como seriam acrescentados os dados caso fossem autorizados novos MV com ARA, nem as responsabilidades das entidades reguladoras e da indústria, as etapas processuais e os

prazos, as compensações de custos, os dados que seriam incluídos na monografia e em que formato, a abordagem para as atualizações das monografias, a eventual estrutura de taxas, os requisitos da base de dados e outros aspetos práticos, deixando estes elementos para uma eventual proposta legislativa futura que altere ou complemente o Regulamento (UE) 2019/6. O contratante tentou esclarecer alguns destes elementos na sua proposta MONO4ERA¹⁵, que avaliou em paralelo com a proposta de Rönnefahrt *et al.*

Proposta da AnimalhealthEurope

A proposta da AnimalhealthEurope (AhE) baseia-se na obrigação legal¹⁶ de todas as AC da UE publicarem um relatório público (europeu) de avaliação [(E)PAR]¹⁷ para cada MV autorizado e centra-se principalmente na disponibilização dos dados ambientais ao público. Porém, os (E)PAR existentes teriam de ser revistos para incluírem os resultados dos estudos ambientais num formato normalizado e harmonizado. As AC seriam assim o organismo responsável pela preparação do (E)PAR revisto, ao contrário do que acontece na proposta do sistema de monografias, em que os titulares das AIM realizariam a maior parte do trabalho.

O sistema abrangeria os MV novos, os MV já autorizados com ARA, mas sem informações no (E)PAR, bem como os MV autorizados antes de 2005 e sem ARA, da seguinte forma:

- para os MV já autorizados, as AC devem utilizar os conjuntos de dados substanciais de que já dispõem para rever os (E)PAR existentes, a fim de incluir os resultados disponíveis do estudo ambiental no caso de medicamentos com uma ARA de fase II, se tal não for já o caso.

Para os MV autorizados antes de outubro de 2005 e que não dispõem de uma ARA, a proposta limita-se aos casos em que é iniciada uma harmonização do resumo das características do medicamento (RCM). As AC ou os titulares das AIM podem propor a harmonização do RCM de um determinado medicamento. No entanto, cabe ao grupo de coordenação [CMD(v)¹⁸] estabelecer as prioridades para esta harmonização do RCM. Aquando da atualização/redação das informações ambientais no (E)PAR, as AC devem ter em conta todas as informações disponíveis dos MV de referência e genéricos e, se

¹⁵ Schwonbeck, S., Breuer, F., Hahn, S., Brinkmann, C., Vosen, A., Radic, M., Vidaurre, R., Alt, J., Oelkers, K., Mezler, A., Floeter, C., *Feasibility Study of an Active-substance-based Review System ('Monographs') and Other Potential Alternatives for the Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicinal Products* (não traduzido para português), p. 348, EW-06-21-127-EN-N, União Europeia, Luxemburgo, 2021, ISBN 978-92-76-42335-5, doi: 10.2875/94477, disponível em <https://op.europa.eu/s/wvC9>.

¹⁶ Artigo 44.º, n.º 10, artigo 47.º, n.º 3, artigo 49.º, n.º 11, e artigo 52.º, n.º 11, do Regulamento (UE) 2019/6, lidos em conjugação com o artigo 55.º, n.º 2, alínea a), subalínea v), do mesmo regulamento.

¹⁷ O relatório público de avaliação no caso de procedimentos de autorização de introdução no mercado que não é centralizado ou o relatório público europeu de avaliação no caso do procedimento centralizado é um documento ou um conjunto de documentos que descrevem a avaliação científica e refletem a conclusão a que as entidades reguladoras chegaram no final do processo de avaliação. Apresentam um resumo dos motivos para a aprovação (ou recusa) da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário específico. São disponibilizados ao público, após a supressão de informações comerciais confidenciais.

¹⁸ Grupo de coordenação do procedimento de reconhecimento mútuo e do procedimento descentralizado para os medicamentos veterinários, criado ao abrigo do artigo 142.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2019/6.

necessário, solicitar aos titulares das AIM que forneçam as informações necessárias para atualizar o (E)PAR com base no artigo 72.º do Regulamento (UE) 2019/6.

O (E)PAR conteria informações sobre o próprio MV, dados ambientais sobre o princípio ativo farmacêutico e um resumo da ARA num formato normalizado e harmonizado. A proposta da AhE inclui um quadro de dados provisório que poderia servir de base para a preparação de um formato harmonizado. No entanto, seria necessária uma cooperação entre as AC e, eventualmente, a indústria para chegar a acordo sobre um formato normalizado e harmonizado. Os (E)PAR seriam centralizados na base de dados de medicamentos da União referida no artigo 55.º do Regulamento (UE) 2019/6 e disponibilizados ao público em conformidade com o artigo 56.º, n.º 3, do mesmo regulamento.

Na proposta da AhE, a ARA continua associada ao MV e aos seus padrões de utilização, ao passo que o sistema de monografias se limita aos perigos colocados pelo princípio ativo farmacêutico.

Contudo, a proposta da AhE carece de clareza quanto ao calendário para a revisão dos (E)PAR existentes; à forma como tal poderia ser imposto às AC; à forma como poderia ser estabelecida uma abordagem harmonizada que assegure informações ambientais coerentes, consistentes e completas em todos os (E)PAR e ao método de definição de prioridades do trabalho. Na ausência de um calendário juridicamente vinculativo, a exaustividade do sistema dependeria da vontade e da capacidade de cada AC para disponibilizar os recursos necessários para a revisão de um elevado número de (E)PAR. Sem um quadro jurídico claro, a execução da proposta da AhE dependeria também da condição de as AC concordarem com a revisão das orientações sobre o (E)PAR no sentido de assegurar uma apresentação harmonizada dos dados.

Proposta da Access VetMed

A associação Access VetMed (anteriormente designada por Grupo Europeu dos Medicamentos Veterinários Genéricos, EGGVP na sigla inglesa) também propôs um sistema alternativo. O seu âmbito de aplicação limita-se aos MV de referência e genéricos autorizados antes de outubro de 2005. A proposta considera que os MV autorizados após outubro de 2005 dispõem de dados suficientes de ARA. Para os MV de referência autorizados antes de outubro de 2005, a AC efetuará uma revisão baseada no risco do respetivo MV, a fim de categorizar o seu risco ambiental, por exemplo como «elevado», «médio», «baixo» ou «muito baixo», com base nos dados e no saber-fazer atualmente disponíveis.

Este sistema de categorização desencadearia a necessidade e indicaria a prioridade de realizar uma revisão científica da ARA composta pelas seguintes etapas: identificação de todas as AIM existentes que utilizam a base de dados de medicamentos da União, recolha de todos os dados ecotoxicológicos disponíveis, complementando-os com dados de outras fontes, realização de uma revisão científica dos dados e proposta e publicação de um conjunto final de parâmetros e outros dados específicos de ARA.

No caso de um MV de referência autorizado antes de outubro de 2005, identificado como potencialmente prejudicial para o ambiente e sem um MV genérico correspondente autorizado após outubro de 2005 (que, por conseguinte, disporia dos

dados necessários de ARA), o titular da AIM seria responsável pela geração ou atualização dos dados de ARA.

Tal como na proposta da AhE, o organismo responsável pelas etapas acima referidas seria a AC, mas os titulares das AIM forneceriam dados de ARA, se necessário.

A principal diferença em relação à proposta da AhE reside no facto de, nesta proposta, as AC não terem de rever os (E)PAR para os MV autorizados após outubro de 2005, pelo que os dados de ARA destes medicamentos poderão não estar disponíveis ao público.

À semelhança da proposta da AhE, a proposta da Access VetMed carece de clareza quanto ao calendário para a revisão baseada no risco dos MV autorizados antes de outubro de 2005; à forma como tal poderia ser imposto às AC; à forma como poderia ser estabelecida uma abordagem harmonizada que assegure informações ambientais coerentes, consistentes e completas em todos os (E)PAR e à forma de garantir que não haveria diferenças de abordagem entre as AC no que respeita à categorização dos riscos ambientais dos princípios ativos farmacêuticos.

4. ANÁLISE DAS VANTAGENS E DESVANTAGENS DO SISTEMA DE MONOGRAFIAS E DAS PROPOSTAS ALTERNATIVAS

4.1. Vantagens

Maior qualidade dos dados de ARA

Graças à revisão e compilação dos dados de ARA, os dados no sistema de monografias seriam mais sólidos e de maior qualidade. Para alguns MV autorizados antes de outubro de 2005, teriam de ser gerados novos dados de ARA de acordo com as atuais orientações. Através da congregação de recursos, a eficiência na geração desses novos dados seria melhorada, por exemplo aquando da realização de estudos onerosos sobre princípios ativos farmacêuticos com marcação radioativa.

Em comparação, as duas propostas alternativas, baseadas em dados específicos dos medicamentos e não em dados baseados na substância, não resolveriam questões como a incoerência das avaliações e a limitação da disponibilidade de informações ambientais, tendo assim uma contribuição limitada para a melhoria da qualidade dos dados de ARA.

Melhoria do acesso aos dados de ARA

Com o sistema atual, as autoridades ambientais e os peritos, como os investigadores, não têm suficiente acesso aos dados da ARA. Com um sistema de monografias e a sua aplicação numa base de dados, seriam cumpridos os requisitos da Convenção de Aarhus¹⁹ relativos ao acesso do público às informações ambientais e a uma maior transparência para todos os grupos de partes interessadas.

¹⁹ «Convention on Access to Information, Public Participation in Decision-Making and Access to Justice in Environmental Matters», Nações Unidas, Coletânea de Tratados, vol. 2161, p. 447, <https://unece.org/DAM/env/pp/documents/cep43e.pdf>.

As duas propostas alternativas continuam centradas na avaliação dos medicamentos. Por conseguinte, não resolveriam a atual questão da identificação de substâncias ativas prejudiciais e o acesso aos dados da ARA continuaria a ser limitado, uma vez que estes dados teriam de ser pesquisados nos EPAR de cada MV. Além disso, a proposta da Access VetMed limita-se aos MV de referência autorizados antes de outubro de 2005, resultando assim numa base de dados menos completa do que as das duas outras propostas.

Condições de concorrência mais equitativas para os titulares das AIM

Com o sistema de monografias, verificar-se-ia uma melhoria ao nível da igualdade de tratamento da ARA e das medidas de mitigação dos riscos (MMR) por parte de todos os titulares das AIM de medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo farmacêutico e que utilizem a mesma via de administração. Além disso, um sistema baseado na substância ativa seria uma condição prévia para que as mesmas substâncias fossem avaliadas de forma coerente, garantindo uma maior proteção ambiental.

As duas propostas alternativas centram-se na avaliação dos medicamentos, pelo que não contribuiriam para condições de concorrência mais equitativas, tendo em conta que cada titular da AIM teria de gerar os seus próprios dados, o que poderia conduzir a conclusões diferentes para cada medicamento com o mesmo princípio ativo farmacêutico.

Garantir o maior nível de proteção da saúde pública e animal e do ambiente

O sistema de monografias incluiria informações valiosas em matéria de resistência antimicrobiana (RAM), tais como os efeitos na comunidade microbiana, os efeitos sobre cianobactérias, as propriedades físico-químicas e as estimativas das concentrações da substância libertada para os compartimentos ambientais. Apoiaria, desta forma, a abordagem «Uma Só Saúde».

O sistema de monografias incluiria igualmente a avaliação para determinar se as substâncias são persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT), aumentando assim a disponibilidade de dados importantes para avaliar a bioamplificação na cadeia alimentar e outras análises de resíduos para proteger a saúde humana e animal.

Além disso, o sistema de monografias contribuiria para a preparação de MMR, tendo em vista reduzir a poluição das águas de superfície, das águas subterrâneas e do abastecimento de água potável.

Ao evitar a duplicação de ensaios, o sistema de monografias reduziria também o número de animais de ensaio utilizados, nomeadamente em ensaios ecotoxicológicos.

As duas propostas alternativas, que continuam centradas em avaliações dos medicamentos individuais, proporcionariam benefícios limitados, uma vez que não harmonizariam os dados ambientais nas ARA dos diferentes medicamentos. Apenas harmonizariam a forma como os dados ambientais são apresentados nessas ARA.

4.2. Desvantagens

Encargos administrativos e custos para as AC

Após uma fase inicial de configuração do sistema, espera-se que o sistema de monografias reduza os encargos administrativos, minimizando as redundâncias no processo de criação e disponibilização de ARA baseadas nos medicamentos para o mesmo princípio ativo farmacêutico.

Em comparação com o sistema atual, o sistema de monografias implicaria custos e tarefas administrativas adicionais para as AC, a indústria farmacêutica veterinária, a Comissão e a EMA. De acordo com as estimativas efetuadas pelo contratante, os encargos administrativos para as AC com a criação e aprovação de uma monografia seriam de cerca de 4 355 EUR/pedido, e os encargos monetizados para as AC avaliarem a ARA numa monografia existente são estimados em 2 497 EUR/pedido. Um processo completo no âmbito do sistema de monografias ascenderia, assim, a cerca de 6 852 EUR (4 355 EUR para a criação da monografia + 2 497 EUR para a avaliação da ARA de um MV), acrescentando um custo adicional de cerca de 3 027 EUR para a avaliação da ARA inicial de um princípio ativo farmacêutico em comparação com os cerca de 3 825 EUR ao abrigo do atual sistema. Tendo em conta que o custo da criação da monografia é único, o custo das ARA subsequentes dos MV que contêm o mesmo princípio ativo farmacêutico seria inferior ao custo no atual sistema. A partir do quarto processo de autorização de introdução no mercado envolvendo o mesmo princípio ativo farmacêutico, os encargos administrativos do sistema de monografias seriam inferiores aos do sistema atual. No entanto, dado que, nos termos do artigo 18.º do Regulamento (UE) 2019/6, os pedidos relativos a medicamentos genéricos já não exigem uma ARA (exceto em circunstâncias excecionais), é pouco provável que esta situação de quatro ARA para o mesmo princípio ativo farmacêutico venha a concretizar-se.

Note-se que um sistema de monografias provocaria uma transferência parcial dos encargos administrativos do nível nacional para o nível da UE (EMA), uma vez que o sistema de monografias e a respetiva avaliação do estudo devem ser centralizados a nível da UE.

Os custos totais da base de dados de monografias no primeiro ano foram estimados em cerca de 66 800 EUR no caso de uma base de dados externa (desenvolvida, mantida e armazenada por terceiros) e 67 200 EUR no caso de uma base de dados interna (desenvolvida, mantida e armazenada pela EMA). Os custos anuais nos anos seguintes foram estimados em cerca de 7 200 EUR (base de dados externa) e 5 900 EUR (base de dados interna).

Importa notar, no entanto, que o relatório do estudo de viabilidade alerta para uma série de incertezas e pressupostos associados à estimativa de custos. As informações limitadas disponíveis não permitiram uma avaliação precisa, nem uma estimativa dos impactos globais, a fim de determinar objetivamente os custos associados. Nas entrevistas com o contratante e no inquérito em linha, as AC manifestaram dificuldades em estimar as horas/pessoa necessárias para um sistema ainda não estabelecido. O cálculo dos custos parece, portanto, muito baixo e não tem em conta o custo da revisão das avaliações dos riscos existentes à luz dos progressos científicos. O estudo recomendou a recolha de mais factos e números, a fim de colmatar as lacunas de conhecimento que subsistem.

Além disso, a estimativa dos custos foi criticada pela AhE e pela AccessVetMed. De acordo com a indústria, os custos são, em grande medida, subestimados e baseados em pressupostos inexatos e irrealistas.

O contratante não efetuou qualquer estimativa de custos para as duas propostas alternativas. Por conseguinte, não é possível efetuar uma comparação completa dos custos entre as três propostas, o que impossibilita a conclusão sobre os seus impactos individuais. No entanto, tendo em conta que ambas as propostas alternativas conferem maior responsabilidade às AC na preparação dos (E)PAR revistos, estas propostas serão mais onerosas em termos de custos e de recursos para as AC, ao mesmo tempo que produzirão custos mais baixos para a indústria.

Uma vez que se espera que o sistema de monografias aumente os encargos para a indústria (especialmente para a indústria de inovações) e os outros dois sistemas aumentem os encargos para as AC, as três propostas entram em conflito com o objetivo do Regulamento (UE) 2019/6 de reduzir os encargos administrativos.

Impacto na disponibilidade e no funcionamento do mercado interno

A indústria (14 em 15 inquiridos, na sua esmagadora maioria da indústria dos medicamentos genéricos) e algumas AC (3 em 15 inquiridos) esperam que um sistema de monografias tenha um impacto negativo na disponibilidade dos MV. Tal poderá ser especialmente relevante para nichos de mercado ou em Estados-Membros da UE de menor dimensão com um número já reduzido de MV autorizados. Os medicamentos sem dados de ARA poderiam ser retirados do mercado se se verificassem custos com a criação da monografia. De facto, algumas das substâncias ativas para as quais não existe uma ARA estão incluídas em MV destinados a mercados limitados, gerando baixos lucros para os titulares das AIM (por exemplo, MV para espécies menores como coelhos, abelhas, espécies aquícolas e caprinos ou para doenças pouco frequentes). Uma hipótese para atenuar esta questão poderia consistir em prever a possibilidade de isenções do requisito de monografia para os titulares das AIM de medicamentos destinados a mercados limitados. Porém, tal teria provavelmente um impacto na exaustividade do sistema e aumentaria os custos para os titulares das AIM dos outros medicamentos. Além disso, não resolveria a questão das AIM nos Estados-Membros de menor dimensão, em que os MV podem ser retirados se o requerente for obrigado a contribuir para um consórcio para a elaboração de uma monografia.

Para as empresas inovadoras, o sistema de monografias geraria provavelmente custos adicionais devido às taxas de avaliação e manutenção das monografias, aos encargos administrativos, aos custos do consórcio e aos custos de gestão de dados. Tal conduziria a uma nova diminuição da atratividade da região da UE no que diz respeito à introdução no mercado de medicamentos com novos princípios ativos farmacêuticos, amplificando a tendência para um menor número de autorizações de MV à base de novos princípios ativos farmacêuticos.

Uma vez que as propostas alternativas (da AhE e da Access VetMed) exigem menos custos e encargos administrativos adicionais para os titulares das AIM do que o sistema de monografias, implicando antes mais custos e encargos para as AC, ambas deverão ter menos impacto na disponibilidade de MV do que o sistema de monografias. Tendo em conta os encargos adicionais para as AC, as propostas alternativas poderão, no entanto,

criar atrasos na avaliação ao nível das AC ou a necessidade de as AC aumentarem as suas taxas.

Incerteza quanto às taxas e ao acesso/proteção de dados

A fim de evitar distorções do mercado, seria necessário definir legalmente regras claras e proporcionadas para o acesso às monografias. Os respondentes manifestaram a sua preocupação de que, se apenas alguns dos principais intervenientes controlarem as taxas de acesso aos dados no âmbito do esforço de colaboração exigido pelo sistema de monografias, os custos possam tornar-se insustentáveis para as PME.

Em geral, foram expressas preocupações quanto à forma como as PME se adaptariam ao sistema de monografias e quanto à possibilidade de beneficiarem dos esforços de colaboração. Outra desvantagem apontada foi a proteção limitada dos direitos de propriedade intelectual devido aos requisitos de cooperação.

As duas propostas alternativas não apresentam os mesmos inconvenientes no que diz respeito às regras de acesso e às eventuais taxas associadas a este acesso.

5. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Impacto na indústria farmacêutica humana vs. veterinária

A produção e a utilização de medicamentos para uso humano também têm um impacto no ambiente. Tendo em conta a dimensão relativa do mercado dos MV (apenas cerca de 3 % da dimensão do mercado dos medicamentos para uso humano), o esforço adicional que o sistema de monografias colocaria na indústria farmacêutica veterinária pode ser considerado excessivo em comparação com a indústria farmacêutica humana e pode não ser, por si só, suficiente para assegurar um nível mais elevado de proteção do ambiente.

Conforme explicado anteriormente, espera-se que as duas propostas alternativas imponham menos encargos administrativos à indústria farmacêutica do que o sistema de monografias. No entanto, estas propostas deverão acarretar custos e encargos adicionais para as AC no domínio dos MV, o que poderá conduzir a um aumento das taxas impostas por essas AC e, assim, criar um encargo adicional que não seria aplicável no caso dos medicamentos para uso humano.

Aceitação

As AC de oito Estados-Membros manifestaram o seu apoio ao desenvolvimento de um sistema centralizado de monografias de princípios ativos farmacêuticos. Nenhuma outra parte interessada expressou posições.

A indústria já investiu na elaboração de ARA para a maioria dos medicamentos genéricos e originais e manifesta a sua profunda preocupação com a reavaliação e os custos adicionais que um sistema de monografias implicaria. Tal como referido anteriormente, a indústria considera que os custos e os recursos necessários para um sistema de monografias estão, em grande medida, subestimados no estudo de viabilidade e que o relatório correspondente não tem em conta nem aborda os obstáculos práticos associados à execução de um sistema de monografias.

Revisão do quadro jurídico

A introdução do sistema de monografias exigiria a alteração do Regulamento (UE) 2019/6, conforme descrito na proposta MONO4ERA. Tal incluiria, por exemplo, a introdução de requisitos para que os requerentes apresentem um projeto de monografia enquanto parte da documentação técnica referida no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), em conjugação com o anexo II; para que os titulares das AIM dos MV existentes gerem, utilizem e apresentem conjuntamente informações ambientais às AC; para a partilha das monografias entre titulares das AIM; para que a Comissão adote um programa destinado à elaboração gradual de monografias para os princípios ativos farmacêuticos já presentes no mercado (procedimento de recuperação do atraso) e à definição de prioridades para os princípios ativos farmacêuticos; para atualizações regulares das monografias no âmbito das obrigações dos titulares das AIM nos termos do artigo 58.º; para a proteção de dados; para a base de dados de monografias; bem como para as sanções previstas no artigo 130.º, n.º 3, em caso de incumprimento das obrigações relativas à elaboração de monografias.

Em teoria, ambos os sistemas alternativos (AhE e Access VetMed) poderiam ser criados sem uma revisão do atual quadro jurídico. No entanto, na prática, o êxito de ambos os sistemas dependeria inteiramente da vontade das AC de realizarem o trabalho necessário. Na ausência de um quadro jurídico claro que imponha um calendário, uma abordagem comum e a definição de prioridades dos esforços das AC, é provável que ambas as propostas fracassem.

Os três sistemas propostos exigiriam, por conseguinte, uma revisão do atual quadro jurídico para os MV.

6. CONCLUSÕES

O sistema de monografias baseado na substância ativa e as duas alternativas que foram avaliadas podem, em graus variáveis, contribuir para melhorar a proteção do ambiente.

O sistema de monografias seria melhor para otimizar, melhorar e consolidar os dados sobre os perigos das substâncias ativas para a ARA, melhorar os conhecimentos sobre os riscos ambientais relevantes, evitar a duplicação de ensaios em animais vertebrados e contribuir, assim, para o princípio dos «3R» («replace, reduce, refine» em inglês, ou seja, substituir, reduzir e aperfeiçoar), conduzir a uma maior qualidade dos dados da ARA, permitir a obtenção de informações ambientais de forma mais eficiente e proporcionar às autoridades ambientais, aos peritos e ao público o acesso aos dados da ARA. A longo prazo, os encargos administrativos para as autoridades e para a indústria deverão ser reduzidos. No entanto, este efeito de redução dos encargos administrativos não é garantido²⁰.

O sistema de monografias reforçaria a proteção do ambiente, apoiando assim um dos principais objetivos do Regulamento (UE) 2019/621. Além disso, o sistema de monografias poderia assegurar uma avaliação coerente dos MV que contenham as mesmas substâncias ativas.

²⁰ Ver secção 4.2 — Encargos administrativos e custos para as AC.

²¹ Ver secção 4.1 — Garantir o maior nível de proteção da saúde pública e animal e do ambiente.

As duas propostas alternativas continuam centradas na avaliação dos medicamentos. Por conseguinte, não resolveriam alguns dos inconvenientes do sistema atual, tais como avaliações incoerentes, disponibilidade limitada de informações ambientais e a dificuldade que persiste em identificar substâncias ativas prejudiciais. Estas alternativas não resultariam em melhorias significativas no que diz respeito à proteção do ambiente e da saúde animal e humana. Além disso, ambas as propostas carecem de clareza quanto ao calendário, à aplicabilidade jurídica, à forma como pode ser assegurada uma abordagem harmonizada entre as AC e ao método de definição de prioridades do trabalho.

Por conseguinte, apenas o sistema de monografias contribuiria para o cumprimento dos objetivos gerais do Regulamento (UE) 2019/6 (exceto no que respeita à redução prevista dos encargos administrativos, pelo menos inicialmente) e apoiaria a Abordagem Estratégica da UE relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente²² e a abordagem «uma avaliação por substância» especificada no Pacto Ecológico²³ e na Estratégia para a Sustentabilidade dos Produtos Químicos²⁴.

O sistema de monografias representa uma mudança significativa no processo de autorização dos MV. As alterações necessárias para a execução de um sistema de monografias (inclusive de natureza legislativa) constituiriam um grande desafio para a rede regulamentar veterinária (AC, EMA e Comissão) e para a indústria.

Durante a fase de execução, o sistema de monografias e as duas alternativas propostas dariam origem a custos adicionais para os MV já autorizados e seriam provavelmente mais onerosos em termos de custos e de recursos do que o atual sistema de avaliação completa de ERA para cada pedido de MV individual. Os custos para os requerentes de novas AIM de MV poderiam ser mais elevados no sistema de monografias em comparação com o sistema atual e com as duas alternativas propostas. Consequentemente, não se pode excluir um impacto negativo na disponibilidade dos MV e a pressão sobre os custos a que estão sujeitas as PME poderia aumentar.

A aplicação do Regulamento (UE) 2019/6 está ainda em curso. Implica a adoção de cerca de 25 atos delegados e de execução, dos quais cerca de metade tiveram de ser adotados antes ou até à data de aplicação, ou seja, 28 de janeiro de 2022. O próximo pacote de atos em que a Comissão se centrará deverá, na sua maioria, ser apresentado até 2025, estando um ato previsto para 2027. Para além do trabalho legislativo, desde a adoção do regulamento em 2018, os recursos e esforços das AC e da indústria têm sido orientados para a aplicação do novo quadro jurídico no terreno. Este processo tem sido e continua a ser muito exigente e oneroso para a rede e para a indústria. Além disso, os efeitos do sistema atual em relação à ARA, como é o caso do impacto do artigo 18.º, n.º 7, nos pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos e do artigo 72.º nos medicamentos «com legado» que não tenham sido objeto de uma ARA, demorarão

²² COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO E AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU — Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente [COM(2019) 128 final].

²³ COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO EUROPEU, AO CONSELHO, AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU E AO COMITÉ DAS REGIÕES — Pacto Ecológico Europeu [COM(2019) 640 final].

²⁴ COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO, AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU E AO COMITÉ DAS REGIÕES — Estratégia para a sustentabilidade dos produtos químicos rumo a um ambiente sem substâncias tóxicas [COM(2020) 667 final].

algum tempo a materializar-se. Por conseguinte, a introdução do sistema de monografias ou de qualquer uma das duas alternativas propostas, para além das medidas e abordagens que teriam de ser postas em prática para aplicar o Regulamento (UE) 2019/6, parece ser prematura neste momento e impor exigências excessivas aos recursos já sobrecarregados.

A execução de um sistema de monografias poderá ser reconsiderada quando o Regulamento (UE) 2019/6 tiver sido totalmente aplicado e os seus impactos na prática (ou seja, disponibilidade de MV, encargos administrativos, impacto da harmonização dos RCM, etc.) se tornarem mais claros. Tal exigiria também uma maior segurança quanto aos custos associados à execução de um sistema baseado na substância ativa e ao seu impacto adicional na disponibilidade dos MV.

A fim de dispor de um sistema abrangente e coerente, o sistema de monografias deve ser considerado num contexto mais amplo, para além do setor dos MV. Tendo em conta o número total de princípios ativos farmacêuticos em medicamentos no mercado da UE25, um sistema de recolha dos dados ambientais dos princípios ativos farmacêuticos utilizados nos MV cobriria apenas uma pequena parte dos princípios ativos farmacêuticos no mercado e resultaria numa base de dados incompleta.

É provável que os trabalhos em curso sobre uma futura proposta da Comissão de revisão do quadro jurídico geral para os medicamentos para uso humano incluam novos requisitos em matéria de ARA. Por conseguinte, afigura-se oportuno aguardar pelo resultado deste processo antes de ponderar a execução do sistema de monografias para os MV.

Entretanto, a Comissão explorará, em estreita cooperação com as AC, as possibilidades de melhorar e harmonizar, tanto quanto possível, o sistema atual. Poderão ser acordadas medidas para facilitar a eventual execução futura de um sistema de monografias, sem afetar o volume de trabalho das AC nem exigir qualquer alteração do quadro jurídico existente.

²⁵ Ver secção «Contexto».

LISTA DE ABREVIATURAS

AhE	AnimalhealthEurope
RAM	Resistência antimicrobiana
API (sigla em inglês)	Princípio ativo farmacêutico
AC	Autoridade competente
EIC _{aquatic} (sigla em inglês)	Concentração de introdução ambiental na água
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
(E)PAR	Relatório Público (Europeu) de Avaliação
ARA	Avaliação dos riscos ambientais
AIM	Autorização de introdução no mercado
Titular da AIM	Titular da autorização de introdução no mercado
PEC _{SOIL} (sigla em inglês)	Concentração ambiental prevista no solo
PBT	Persistente, bioacumulável e tóxico
MMR	Medidas de mitigação dos riscos
RCM	Resumo das características do medicamento
UPD (sigla em inglês)	Base de dados de medicamentos da União
VICH	Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos Veterinários
MV	Medicamento veterinário