



COMISIA
EUROPEANĂ

Bruxelles, 28.3.2014
COM(2014) 188 final

RAPORT AL COMISIEI CĂTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIU

în conformitate cu articolul 25 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004

(Text cu relevanță pentru SEE)

RAPORT AL COMISIEI CĂTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIU

în conformitate cu articolul 25 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004

(Text cu relevanță pentru SEE)

1. INTRODUCERE

Progresele științifice au determinat apariția unui nou tip de medicamente bazate pe terapia genică, pe terapia celulară somatică sau pe ingineria tisulară. Pentru a oferi un cadru comun pentru introducerea pe piață a așa-numitelor medicamente pentru terapie avansată (denumite în continuare „MTA”), Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele pentru terapie avansată (denumit în continuare „Regulamentul privind MTA”) a fost adoptat în 2007¹.

Regulamentul privind MTA a fost conceput pentru a asigura un nivel ridicat de protecție a sănătății umane, precum și libera circulație a medicamentelor pentru terapie avansată în UE. Pilonul de bază al regulamentului este acela că o autorizație de introducere pe piață trebuie obținută anterior introducerii pe piață a medicamentelor pentru terapie avansată. În schimb, autorizația de introducere pe piață poate fi acordată numai dacă, în urma unei evaluări științifice a calității, a eficacității și a profilului de siguranță, se demonstrează că beneficiile sunt mai importante decât riscurile. Cererea pentru o autorizație de introducere pe piață trebuie să fie înaintată Agenției Europene pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”), iar decizia finală este luată de către Comisie. Procedura respectivă garantează că produsele sunt evaluate de un organism specializat (Comitetul pentru terapii avansate, denumit în continuare „CTA”) și că autorizația de introducere pe piață este valabilă în toate statele membre ale UE.

Regulamentul privind MTA a delegat agenției competența de a emite recomandări științifice pentru a stabili dacă un anumit produs ar trebui considerat un medicament pentru terapie avansată (denumite în continuare „clasificări”). De asemenea, regulamentul a prevăzut un nou instrument, așa-numita procedură de certificare, conceput ca un stimulente pentru întreprinderile mici și mijlocii (denumite în continuare „IMM-uri”) care erau implicate în primele etape ale dezvoltării medicamentelor pentru terapie avansată, dar care nu dispuneau de resursele necesare în vederea efectuării de studii clinice. Mai exact, s-a preconizat că certificarea privind conformitatea calității și a aspectelor preclinice ale dezvoltării cu cerințele de reglementare relevante va sprijini IMM-urile să atragă capital și va facilita transferul activităților de cercetare către entitățile care au capacitatea de a introduce medicamente pe piață.

Regulamentul se aplică de la 30 decembrie 2008. Cu toate acestea, o perioadă tranzitorie a fost prevăzută pentru medicamentele pentru terapie avansată care se aflau deja pe piața UE la momentul adoptării regulamentului. Și anume, s-a solicitat

¹ Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L324, 10.12.2007, p. 121).

ca terapia genică și terapia celulară somatică să respecte regulamentul până la 30 decembrie 2011, în timp ce produsele obținute prin inginerie tisulară trebuiau să respecte noile cerințe până la 30 decembrie 2012.

Prin intermediul prezentului raport, pregătit în conformitate cu articolul 25 din Regulamentul privind MTA, Comisia evaluează situația medicamentelor pentru terapia avansată din UE și analizează impactul regulamentului asupra terapiilor avansate. Raportul are în vedere rezultatul consultării publice privind aplicarea Regulamentului privind MTA, desfășurată de către serviciile Comisiei (denumită în continuare „consultarea publică”)².

2. ACTIVITĂȚI DE CERCETARE ȘI DEZVOLTARE ÎN DOMENIUL TERAPIILOR AVANSATE DIN UE: CADRUL ACTUAL

Există cercetări semnificative în domeniul terapiilor avansate din UE. Și anume, până la 250 de medicamente pentru terapia avansată diferite au fost raportate în EudraCT³ în perioada 2004-2010.

Majoritatea cercetărilor în domeniul terapiilor avansate sunt efectuate de întreprinderi mici și de entități care funcționează în regim non-profit. Prin urmare, aproximativ 70 % din sponsorii studiilor clinice privind medicamentele pentru terapia avansată raportate în EudraCT sunt organizații non-profit sau IMM-uri, marile companii farmaceutice reprezentând mai puțin de 2 % din sponsorizări. În mod similar, majoritatea cererilor de avize științifice înaintate Comitetului pentru terapii avansate sunt, de asemenea, depuse de către IMM-uri (a se vedea secțiunea 3.5).

Transpunerea activităților de cercetare în medicamente disponibile pentru pacienți este, în general, dificilă. Numai o mică parte din moleculele investigate ca posibile medicamente obțin, în cele din urmă, o autorizație de introducere pe piață. Majoritatea moleculelor investigate nici măcar nu ajung în etapa testării pe oameni din diverse motive (de exemplu, deoarece activitatea presupusă a moleculei sau mecanismul de acțiune nu se confirmă sau deoarece studiile preclinice demonstrează că profilul de siguranță nu este acceptabil). De asemenea, se estimează că, în medie, mai puțin de un sfert din moleculele care sunt testate în cadrul studiilor clinice obțin o autorizație de introducere pe piață. De regulă, drumul de la identificarea unei substanțe active până la autorizarea medicamentului poate dura mai mult de zece ani.

Datorită caracteristicilor specifice ale terapiilor avansate, dezvoltatorii de medicamente pentru terapia avansată se confruntă cu dificultăți suplimentare. De exemplu, variabilitatea materialelor sursă face dificilă demonstrarea omogenității produsului. În mod similar, dimensiunile mici ale loturilor care sunt disponibile de regulă, precum și duratele scurte de păstrare la raft ale acestora (de la câteva ore până la câteva zile) pot face imposibilă testarea îndelungată. Mai mult, este posibil ca realizarea studiilor clinice randomizate controlate să nu fie întotdeauna fezabilă, de exemplu, dacă administrarea produsului necesită o procedură chirurgicală (și anume, pentru majoritatea produselor obținute prin inginerie tisulară) sau acolo unde niciun tratament alternativ nu este disponibil.

De asemenea, dezvoltarea medicamentelor pentru terapia avansată este îngreunată suplimentar din cauza faptului că cercetătorii nu dispun, de regulă, de finanțarea și de

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ Baza de date a tuturor studiilor clinice care au fost inițiate în UE după 1 mai 2004.

expertiza de reglementare adecvate pentru a naviga cu succes prin procedurile de autorizare a introducerii pe piață. La rândul lor, incertitudinile legate de rentabilitatea investiției reprezintă un factor major de descurajare pentru investitori.

3. TRECERE ÎN REVISTĂ A APLICĂRII REGULAMENTULUI PRIVIND MTA DE LA 1 IANUARIE 2009 PÂNĂ LA 30 IUNIE 2013

Reglementarea medicamentelor pentru terapia avansată a reprezentat un pas important în protejarea pacienților împotriva tratamentelor nesigure din punct de vedere științific. De asemenea, Regulamentul privind MTA a creat un cadru comun pentru evaluarea terapiilor avansate din UE.

Dezvoltarea terapiilor avansate se află încă la început și numai patru medicamente pentru terapia avansată au primit autorizație de introducere pe piață. Cu toate acestea, activitatea din ce în ce mai intensă a CTA în domeniul avizelor științifice și al clasificării, precum și numărul însemnat de studii clinice care implică medicamente pentru terapia avansată reprezintă semnele unui sector de cercetare dinamic.

3.1. Un organism specializat și un cadru de reglementare adaptat

Înființarea Comitetului pentru terapii avansate (CTA), astfel cum este prevăzută la articolul 20 din regulament, a reprezentat un punct de referință important în punerea în aplicare a Regulamentului privind MTA. Comitetul reunește unii dintre cei mai buni experți existenți în UE, care evaluează calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor pentru terapia avansată. Acesta a organizat prima reuniune în ianuarie 2009. De asemenea, un grup de colaborare între CTA și organismele notificate pentru dispozitivele medicale a fost înființat în noiembrie 2010, ca grup consultativ pentru CTA privind medicamentele pentru terapia avansată combinate⁴.

Regulamentul privind MTA a delegat Comisiei competența de a adopta cerințe specifice privind conținutul cererilor pentru autorizația de introducere pe piață, bunele practici de fabricație, bunele practici clinice și trasabilitatea medicamentelor pentru terapia avansată. O modificare a părții IV din anexa la Directiva 2001/83/CE, adoptată la 14 septembrie 2009, a adaptat unele dintre cerințele în materie de conținut al cererilor pentru autorizația de introducere pe piață a medicamentelor pentru terapia avansată⁵. De asemenea, o orientare revizuită privind bunele practici de fabricație, care conține adaptări specifice pentru medicamentele pentru terapia avansată, se aplică de la 31 ianuarie 2013⁶. Cu toate acestea, adoptarea cerințelor specifice privind bunele practici clinice și trasabilitatea este încă în așteptare, întrucât s-a considerat că este nevoie de experiență suplimentară pentru o mai bună înțelegere a tipului de adaptări necesare⁷.

Dispoziții specifice care reglementează procedura de certificare au fost adoptate prin intermediul Regulamentului (CE) nr. 668/2009 al Comisiei din 24 iulie 2009⁸.

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Directiva 2009/120/CE a Comisiei de modificare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman în ceea ce privește medicamentele pentru terapii avansate (JO L 242, 15.9.2009, p. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

⁷ Cu toate acestea, o serie de recomandări cu privire la bunele practici clinice pentru MTA au fost publicate de către serviciile Comisiei (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

⁸ Regulamentul (CE) nr. 668/2009 al Comisiei de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului cu privire la evaluarea și certificarea datelor

3.2. Autorizații de introducere pe piață

Zece cereri pentru autorizația de introducere pe piață privind medicamente pentru terapia avansată au fost înaintate agenției până la 30 iunie 2013. Cinci dintre acestea vizau produse care se aflau anterior pe piața UE.

Dintre cele zece cereri pentru autorizația de introducere pe piață, patru au finalizat cu succes procedura și au primit o autorizație de introducere pe piață din partea Comisiei:

- **ChondroCelect**, un produs obținut prin inginerie tisulară recomandat pentru repararea defectelor cartilajinoase simptomatice singulare de la nivelul condilului femural al genunchiului la adulți⁹;
- **Glybera**, un medicament pentru terapia genică recomandat pacienților adulți diagnosticați cu deficiență familială de lipoproteinlipază (LPLD) și care suferă de episoade severe sau repetate de pancreatită, în pofida respectării unui regim alimentar hipolipidic¹⁰;
- **MACI**, un medicament pentru terapia avansată combinată, recomandat pentru repararea defectelor simptomatice de 3-20 cm² ale întregii grosimi a cartilajului genunchiului (de gradul III și IV pe scala Outerbridge modificată) la pacienții adulți, cu schelet matur¹¹;
- **Provenge**, un medicament pentru terapia celulară somatică recomandat pentru tratarea cancerului de prostată metastatic (non-visceral), rezistent la castrare, asimptomatic sau care prezintă puține simptome, la bărbații adulți în cazul cărora tratamentul cu chimioterapie nu este încă indicat din punct de vedere clinic¹².

În schimb, patru cereri pentru autorizația de introducere pe piață au fost respinse. Una dintre cereri corespundea unui produs care se afla pe piață anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA.

Două cereri pentru autorizația de introducere pe piață erau în proces de evaluare de către CTA la 30 iunie 2013.

3.3. Clasificări

CTA a primit 87 de solicitări și a emis 81 de recomandări privind clasificarea până la 30 iunie 2013¹³. Aproximativ jumătate din solicitările privind clasificarea primite proveneau din rândul IMM-urilor, iar alte 15 % din solicitări proveneau din sectorul non-profit. Solicitățile privind clasificarea din partea marilor companii farmaceutice au reprezentat aproximativ 5 % din totalul de cereri depuse.

privind calitatea și a datelor neclinice referitoare la produse medicinale pentru terapie avansată, dezvoltate de microîntreprinderi și de întreprinderile mici și mijlocii (JO L 194, 25.7.2009, p. 7).

⁹ Autorizație de introducere pe piață acordată prin Decizia C (2009) 7726 a Comisiei din 5 octombrie 2009.

¹⁰ Autorizație de introducere pe piață acordată prin Decizia C (2012) 7708 a Comisiei din 25 octombrie 2012.

¹¹ Autorizație de introducere pe piață acordată prin Decizia C (2013) 4190 a Comisiei din 27 iunie 2013.

¹² Autorizație de introducere pe piață acordată prin Decizia C (2013) 5841 a Comisiei din 6 septembrie 2013.

¹³ Procedura de clasificare era în curs de desfășurare pentru celelalte șase cereri rămase.

3.4. Certificări

Numai trei solicitări de certificare au fost înaintate agenției până la 30 iunie 2013. Două dintre solicitări vizau exclusiv datele privind calitatea, în timp ce a treia solicitare se referea la datele privind calitatea și la datele neclinice. CTA a acordat certificarea în toate cele trei cazuri.

3.5. Avize științifice

Până la 30 iunie 2013, agenția a oferit avize științifice privind medicamentele pentru terapia avansată de 93 de ori, avizele referindu-se la 65 de produse diferite. Peste 60 % din cererile de avize științifice au fost înaintate de IMM-uri, iar alte 6 % au provenit din mediul academic. Cererile din partea marilor companii farmaceutice au reprezentat mai puțin de 10 % din totalul de solicitări.

De asemenea, s-a constatat că șapte dintre cei zece solicitanți de autorizație de introducere pe piață solicitaseră anterior avize științifice.

4. ANALIZĂ

Contribuția Regulamentului privind MTA la sănătatea publică ar putea fi măsurată cu ajutorul a doi parametri: (1) măsura în care noi medicamente pentru terapia avansată au devenit disponibile în UE; și (2) măsura în care medicamentele pentru terapia avansată autorizate sunt eficiente și sigure.

Deși nu există indicații care să sugereze faptul că cerințele Regulamentului privind MTA nu sunt suficient de solide pentru a garanta buna calitate, eficacitatea și profilul de siguranță al produselor autorizate, trebuie avut în vedere dacă nivelul ridicat de protecție a sănătății publice, pe care regulamentul a fost conceput să îl obțină, este subminat de introducerea pe piață a produselor care prezintă caracteristicile medicamentelor pentru terapia avansată, în afara cadrului Regulamentului privind MTA (de exemplu, în temeiul cadrului de reglementare aplicabil țesuturilor și celulelor, dispozitivelor medicale etc.).

De asemenea, trebuie luat în considerare dacă mai există loc pentru a facilita disponibilitatea mai multor medicamente pentru terapia avansată pentru pacienți.

4.1. Impactul Regulamentului privind MTA asupra disponibilității medicamentelor pentru terapia avansată existente

4.1.1 *Terapiile avansate disponibile în UE anterior Regulamentului privind MTA*

A fost dificil să se obțină cifre precise cu privire la numărul de medicamente pentru terapia avansată care existau pe piața UE anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA. Aceasta se poate explica, în parte, prin dificultățile intrinseci legate de aplicarea definiției „medicamentelor pentru terapia avansată” (a se vedea secțiunea 4.3).

Statele membre au raportat 31 de medicamente pentru terapia avansată ca aflându-se legal pe piața din UE anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA¹⁴. Cifra trebuie utilizată cu prudență deoarece, pe de o parte, este posibil ca același produs să fi fost raportat de mai mult de un stat membru și, pe de altă parte, este posibil ca nu toate statele membre să fi avut posibilitatea de a raporta. Inclusiv în rândul statelor membre raportoare, nu este exclus ca cifrele raportate să fie incomplete, întrucât este posibil ca unele produse să fi fost introduse pe piață sub

¹⁴ Date centralizate din anchetele efectuate de EMA în 2007 și 2009.

formă de țesuturi/celule sau de dispozitive medicale în pofida potențialului acestora de a se încadra în definiția medicamentelor pentru terapia avansată.

Este important de reținut faptul că o serie de state membre au indicat că niciun medicament pentru terapia avansată nu era disponibil pe teritoriul lor anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA, indisponibilitatea produselor respective fiind mai frecventă în statele membre mai mici.

4.1.2 *Terapiile avansate după intrarea în vigoare a Regulamentului privind MTA*

Numărul scăzut de cereri pentru autorizația de introducere pe piață primite de către agenție (a se vedea secțiunea 3.2) arată că un număr însemnat de dezvoltatori ai medicamentelor pentru terapia avansată care existau pe piață anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA nu au solicitat o autorizație de introducere pe piață.

În conformitate cu datele raportate de statele membre, aproximativ 60 de derogări de la obligația de a obține o autorizație de introducere pe piață anterior introducerii pe piață a terapiilor avansate au fost acordate până în aprilie 2012¹⁵. Derogările au fost acordate în temeiul articolului 3 alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE (așa-numita „scutire în cazul utilizării în spital”), precum și în temeiul altor dispoziții ale directivei, în special articolul 5¹⁶.

Rezultă că efectele intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA asupra disponibilității tratamentelor disponibile anterior sunt dificil de stabilit în practică:

Pe de o parte, un număr însemnat de medicamente pentru terapia avansată existente sunt utilizate în continuare în absența unei autorizații de introducere pe piață, în temeiul derogărilor acordate de către statele membre (scutirea în cazul utilizării în spital sau în alte cazuri).

Pe de altă parte, majoritatea medicamentelor pentru terapia avansată care au fost raportate de către statele membre ca fiind introduse pe piață pe teritoriile acestora anterior intrării în vigoare a Regulamentului privind MTA erau produse care conțineau condrocite (16 din 31). Întrucât autorizația de introducere pe piață în temeiul Regulamentului privind MTA este valabilă în toate statele membre și dat fiind faptul că două autorizații de introducere pe piață au fost acordate pentru produse care conțin condrocite, este posibil ca aplicarea Regulamentului privind MTA să fi condus, în realitate, la o acoperire mai largă a teritoriului UE pentru produsele respective.

4.2. **Scutirea în cazul utilizării în spital**

Regulamentul privind MTA conferă statelor membre competența de a autoriza utilizarea de medicamente pentru terapia avansată adaptate special, preparate în mod nesistematic, în absența unei autorizații de introducere pe piață, cu condiția ca produsul să fie utilizat pentru pacienții individuali dintr-un spital și sub responsabilitatea profesională a unui practician medical¹⁷. Așa-numita scutire în cazul utilizării în spital necesită aplicarea unor cerințe naționale privind calitatea,

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Articolul 5 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE prevede că un stat membru poate să excludă de la dispozițiile directivei medicamentele furnizate pentru a onora o comandă de bună credință și nesolicitată, formulată în conformitate cu indicațiile unui specialist autorizat în ocrotirea sănătății și destinate a fi utilizate de pacienții individuali ai acestuia pe propria sa răspundere.

¹⁷ Articolul 28 alineatul (2) din Regulamentul privind MTA, care, la rândul său, a modificat articolul 3 din Directiva 2001/83/CE.

trasabilitatea și farmacovigilența, echivalente cu cele necesare pentru medicamentele autorizate.

Scutirea în cazul utilizării în spital le oferă pacienților posibilitatea de a beneficia de un medicament pentru terapia avansată, în condiții controlate, în cazurile în care niciun medicament autorizat nu este disponibil. De asemenea, aceasta facilitează cercetarea și dezvoltarea în domeniul terapiilor avansate de către organizațiile non-profit (cum ar fi mediul academic și spitalele) și poate reprezenta un instrument valoros pentru obținerea de informații anterior solicitării unei autorizații de introducere pe piață.

Cu toate acestea, experiența acumulată de la intrarea în vigoare a regulamentului arată că există riscul ca o folosire prea largă a scutirii în cazul utilizării în spital să descurajeze înaintarea cererilor pentru autorizația de introducere pe piață. Mai exact, medicamentele pentru terapia avansată cu autorizație de introducere pe piață suportă costuri mai mari, legate de dezvoltare și întreținere, decât medicamentele pentru terapia avansată care sunt puse la dispoziție prin scutirea în cazul utilizării în spital, întrucât autorizația de introducere pe piață este corelată cu cerințe privind datele și cu obligații ulterioare introducerii pe piață mai stricte. Prin urmare, dezvoltatorii care solicită o autorizație de introducere pe piață sunt în dezavantaj concurențial față de cei care introduc produsele pe piață prin scutirea în cazul utilizării în spital.

Dacă scutirea în cazul utilizării în spital ar deveni calea obișnuită de introducere pe piață a terapiilor avansate, ar exista consecințe nefavorabile pentru sănătatea publică. În primul rând, studiile clinice rămân principalul mijloc de a obține informații sigure cu privire la eficacitatea și profilul de siguranță ale unui medicament, iar administrarea sistematică de medicamente complexe la pacienți în absența studiilor clinice adecvate ar putea pune pacienții în pericol. În al doilea rând, colectarea de date cu privire la eficacitatea și siguranța tratamentului ar putea fi grav afectată, deoarece fiecare locație ar genera informații numai pentru un număr mic de pacienți, iar informațiile nu ar fi transmise către autoritățile unui alt stat membru în care este posibil ca același tip de produs să fie, de asemenea, utilizat în temeiul scutirii în cazul utilizării în spital. În plus, tratamentul nu ar fi disponibil tuturor pacienților din întreaga UE.

Prin urmare, este necesară găsirea unui echilibru între necesitatea de a se asigura că medicamentele pentru terapia avansată sunt puse la dispoziția pacienților numai după ce calitatea, eficacitatea și siguranța lor au fost demonstrate adecvat și necesitatea de a facilita accesul rapid la tratamente noi în cazul necesităților medicale nesatisfăcute.

Lipsa de armonizare în ceea ce privește condițiile solicitate de către statele membre pentru aplicarea scutirii a fost, de asemenea, identificată, în cadrul consultării publice, ca reprezentând o preocupare. Utilizarea scutirii este foarte diferită de la un stat membru la altul, în parte, datorită abordărilor diferite privind semnificația termenului „nesistematic”. De exemplu, în timp ce conceptul de „nesistematic” este interpretat în mod strict în unele state membre în care un număr maxim de pacienți este stabilit, în altele nu există limite, iar derogarea se aplică de la caz la caz.

Clarificarea condițiilor în care scutirea în cazul utilizării în spital este posibilă și a cerințelor implicate ar putea contribui la îmbunătățirea funcționării pieței interne în domeniul terapiilor avansate. În acest context, o atenție adecvată ar trebui acordată raportării rezultatelor, în special a rezultatelor negative, astfel încât pacienții să nu fie expuși în mod neneccesar la tratamente nesigure/ineficiente.

Alte aspecte care ar putea beneficia de clarificare suplimentară includ:

- rolul dispozițiilor derogatorii din Directiva 2001/83/CE, altele decât scutirea în cazul utilizării în spital [în special articolul 5 alineatul (1)], în contextul medicamentelor pentru terapia avansată și
- rolul datelor generate în urma utilizării unui produs în temeiul scutirii în cazul utilizării în spital, în contextul unei cereri pentru autorizația de introducere pe piață.

4.3. Domeniul de aplicare a regulamentului și clasificarea medicamentelor pentru terapia avansată

4.3.1. Domeniul de aplicare a Regulamentului privind MTA

Trei tipuri de medicamente sunt considerate medicamente pentru terapia avansată: produsele obținute prin terapia genică, cele obținute prin terapia celulară somatică și produsele obținute prin ingineria tisulară. Evaluarea încadrării unui produs în oricare dintre aceste categorii poate implica judecăți științifice complexe. Și anume, ar putea fi dificil de răspuns la întrebarea dacă manipularea unui material viu ar putea fi considerată ca fiind substanțială. Chiar și întrebarea dacă celulele sau țesuturile sunt menite să îndeplinească aceeași funcție la donator și la primitor ar putea fi o provocare în anumite cazuri (de exemplu, măduva osoasă).

Experiența în domeniul aplicării definițiilor diferitelor categorii de medicamente pentru terapia avansată de către CTA arată că unele aspecte ale definirii ar putea fi clarificate suplimentar pentru a asigura o mai bună corelare a definițiilor juridice cu realitatea științifică fundamentală.

De asemenea, dat fiind faptul că terapiile avansate sunt un domeniu supus progreselor științifice rapide, este necesar ca definiția terapiei genice, a terapiei celulare somatice și a ingineriei tisulare să fie revizuite în mod constant. Apar noi produse inovatoare, care, în mod evident, nu sunt cuprinse în dispozițiile existente. De exemplu, dezvoltarea dispozitivelor care permit colectarea de celule sau de țesuturi, procesarea într-un mediu închis și reinjectarea acestora la donator, în cadrul aceleiași proceduri, ridică întrebări cu privire la modalitatea în care ar trebui reglementate astfel de tratamente (în special în cazul utilizării diferite).

4.3.2. Clasificare

Un număr ridicat de produse biologice inovatoare prezintă caracteristici care s-ar putea încadra în diferite regimuri de reglementare (de exemplu, medicamente, dispozitive medicale, cosmetice sau țesuturi și celule). Claritatea în ceea ce privește regimul aplicabil noilor produse este esențială pentru a obține un nivel adecvat de protecție a sănătății publice. Mai mult, dezvoltatorii au nevoie, de asemenea, de o înțelegere clară a cadrului de reglementare care se va aplica produselor acestora, astfel încât procesul de dezvoltare să poată fi adaptat la cerințele relevante.

Cu toate acestea, s-au raportat cazuri în care autoritățile competente ale statelor membre au ajuns la concluzii divergente în efortul acestora de a stabili dacă un produs ar trebui considerat sau nu medicament pentru terapia avansată. Diferențele care există la nivelul întregii UE în ceea ce privește clasificarea medicamentelor pentru terapia avansată au fost, de asemenea, identificate ca reprezentând o preocupare, în cadrul consultării publice efectuate de către serviciile Comisiei la pregătirea prezentului raport.

Posibilitatea ca același produs să se supună unor cerințe diferite la nivelul întregii UE presupune că nivelul de protecție a sănătății publice este diferit în funcție de locul de

reședință al pacientului. Introducerea pe piață a aceluiași produs în temeiul unor regimuri de reglementare diferite nu este numai indezirabilă din punctul de vedere al sănătății publice, ci subminează, de asemenea, stimulentele destinate dezvoltării medicamentelor pentru terapia avansată. În primul rând, incertitudinea legată de potențialul de piață al unui produs descurajează investițiile. În al doilea rând, clasificarea divergentă a aceluiași produs denaturează concurența dintre dezvoltatori. În cele din urmă, aplicarea unor cerințe de reglementare diferite pe întreg teritoriul UE împiedică libera circulație a produselor în cauză.

Regulamentul privind MTA a delegat agenției sarcina de a oferi recomandări științifice privind clasificările terapiilor avansate. Consultanța este oferită gratuit și nu este obligatorie.

Mecanismul de clasificare prevăzut în Regulamentul privind MTA a demonstrat două puncte tari. În primul rând, o evaluare centralizată asigură un punct de vedere unic la nivelul întregii UE și oferă certitudine. În al doilea rând, faptul că serviciul este oferit gratuit a îndemnat întreprinderile mici să utilizeze acest mecanism (a se vedea secțiunea 3.3). În opinia Comisiei, acesta este un rezultat pozitiv, deoarece poate garanta că procesul de dezvoltare a produselor respective este conceput într-o fază incipientă, astfel încât să maximizeze șansele de a obține o autorizație de introducere pe piață.

Cu toate acestea, mecanismul actual de clasificare prezintă, de asemenea, unele puncte slabe. În primul rând, concluzia CTA potrivit căreia un produs este un medicament pentru terapia avansată poate fi ignorată de către un dezvoltator care decide să introducă produsul pe piață fără a genera date cu privire la eficacitate și siguranță și/sau fără a respecta cerințele privind calitatea și farmacovigilența care sunt specifice medicamentelor. O altă limitare a sistemului actual este aceea că autoritățile competente din statele membre nu au posibilitatea de a solicita opinia CTA atunci când se confruntă cu întrebarea dacă un produs ar trebui considerat sau nu medicament pentru terapia avansată.

4.4. Cerințe privind autorizația de introducere pe piață a medicamentelor pentru terapia avansată

4.4.1. Observații generale

Regulamentul privind MTA se bazează pe procedurile, conceptele și cerințele elaborate pentru medicamentele bazate pe substanțe chimice. Cu toate acestea, medicamentele pentru terapia avansată prezintă caracteristici foarte diferite. De asemenea, spre deosebire de medicamentele bazate pe substanțe chimice, cercetarea în domeniul terapiilor avansate este – în mare parte – efectuată de mediul academic, de organizațiile non-profit și de IMM-uri, care dispun de resurse financiare limitate și cărora le lipsește adesea expunerea la sistemul de reglementare care guvernează medicamentele.

Directiva 2009/120/CE a Comisiei prevede cerințe adaptate în ceea ce privește informațiile pe care solicitanții trebuie să le furnizeze atunci când solicită o autorizație de introducere pe piață a unui medicament pentru terapia avansată. Posibilitatea de a aplica o abordare bazată pe riscuri pentru a determina gradul de extindere a datelor privind calitatea, a datelor clinice, precum și a datelor neclinice, este, de asemenea, luată în considerare.

Cu toate acestea, consultarea publică arată că se resimte la scară largă faptul că ar trebui aplicată mai multă flexibilitate, în special în domeniul calității, în scopul de a

garanta că cerințele privind cererile pentru autorizația de introducere pe piață iau în considerare progresele științifice și caracteristicile specifice ale medicamentelor pentru terapia avansată. Această opinie a fost împărtășită de respondenții reprezentanți ai industriei, ai pacienților, ai spitalelor, ai mediului academic și ai organizațiilor non-profit.

Pe lângă posibilele adaptări specifice ale cerințelor privind datele referitoare la calitate sau la eficacitate/siguranță, s-a sugerat că, pentru a permite terapiilor avansate să demareze, ar trebui explorate abordări alternative pentru a reduce costurile de reglementare. Prin urmare, mai mulți respondenți au sugerat, în cadrul consultării publice, introducerea unei autorizații de introducere pe piață acordate pe baza unor date limitate și care să fie utilizată într-un context restrâns, în special în cazul necesităților medicale nesatisfăcute. Datele colectate cu privire la utilizările în contextele restrictive ar putea fi utilizate ulterior pentru a extinde autorizația de introducere pe piață până când aceasta devine o autorizație standard.

4.4.2. *Cazul medicamentelor pentru terapia avansată autologe*

În cazul produselor autologe, celulele/țesuturile sunt recoltate de la un pacient, apoi tratate sau extinse și, în cele din urmă, acestea sunt introduse înapoi la același pacient. Materialul de bază (și anume, celulele/țesuturile) este diferit pentru fiecare pacient și, prin urmare, procesul de fabricație a produselor respective are trăsături specifice în comparație cu alte medicamente.

Cu toate acestea, nu toate produsele autologe se confruntă cu aceleași provocări legate de fabricație. Din acest punct de vedere, este adecvat să se facă distincția între două scenarii diferite. Pe de o parte, există produse autologe pentru care celulele/țesuturile pacientului sunt transportate la o companie farmaceutică, iar medicamentul final este trimis înapoi la spital pentru a fi implantat/injectat la același pacient. ChondroCelect, MACI și Provenge, care au primit o autorizație de introducere pe piață centralizată, sunt exemple de astfel de medicamente pentru terapia avansată autologe. Pe de altă parte, există cazuri în care celulele/țesuturile pacientului sunt manipulate în spital (de exemplu, cu ajutorul unor dispozitive medicale concepute pentru separarea și manipularea celulelor) înainte de a fi readministrate la același pacient.

În cadrul consultării publice, unii respondenți au considerat că medicamentele pentru terapia avansată autologe nu ar trebui reglementate ca medicamente. Deși această abordare ar reduce costurile de dezvoltare asociate cu utilizarea unor astfel de produse, în opinia Comisiei, necesitatea de a asigura un nivel adecvat de protecție a sănătății publice ar trebui să prevaleze asupra considerentelor de ordin economic.

Reglementarea produselor respective ca medicamente garantează că analiza risc-beneficiu a fost considerată pozitivă de către un organism independent și înalt specializat, că pacienții sunt monitorizați în urma tratamentului și că efectele de durată ale tratamentului pot fi cunoscute de către specialiștii din domeniul sănătății (în ceea ce privește nu numai siguranța, ci și eficacitatea).

Cu toate acestea, este important ca cerințele care se aplică produselor autologe să fie proporționale și adaptate caracteristicilor specifice. Solicitarea ca produsele autologe care sunt fabricate în cadrul spitalului, anterior administrării la pacient, să respecte controalele de calitate și cerințele privind fabricarea caracteristice medicamentelor standardizate care conțin substanțe chimice ar împiedica dezvoltarea în practică a unor astfel de tratamente, întrucât ar fi necesar un certificat de conformitate a

loturilor pentru fiecare tratament și fiecare spital ar trebui să dețină o licență de fabricație.

4.4.3. *Cazul medicamentelor pentru terapia avansată combinată*

Un medicament pentru terapia avansată combinată este un medicament pentru terapia avansată care conține celule sau țesuturi viabile și care încorporează unul sau mai multe dispozitive medicale ca parte integrantă din produs. Medicamentele pentru terapia avansată care încorporează un dispozitiv, dar conțin celule sau țesuturi neviabile sunt, de asemenea, medicamente pentru terapia avansată combinată dacă acțiunea celulelor/țesuturilor asupra organismului uman este primordială față de cea a dispozitivului respectiv.

În temeiul normelor actuale, evaluarea științifică finală a medicamentelor pentru terapia avansată combinată este efectuată de către CTA. Cu toate acestea, în ceea ce privește dispozitivele, agenția se bazează pe evaluarea de către organismele notificate (dacă aceasta este disponibilă). Dacă nicio evaluare din partea organismelor notificate nu este disponibilă, agenția are obligația, în principiu, să consulte un astfel de organism, cu excepția cazului în care CTA consideră că acest lucru nu este necesar.

Consultarea publică a arătat că evaluarea separată a dispozitivului medical și a medicamentului este percepută, la scară largă, ca o povară excesivă atunci când dispozitivul nu este introdus pe piață separat. Prin urmare, a existat o susținere puternică a principiului unei evaluări unice (de către CTA) pentru medicamentele pentru terapia avansată în cazul cărora dispozitivul este parte integrantă din produs (și anume, pentru toate medicamentele pentru terapia avansată combinată). De asemenea, consultarea publică a arătat că părțile interesate au dificultăți în a înțelege interacțiunea dintre agenție și organismele notificate în practică.

De asemenea, consultarea a pus în evidență un risc existent în actualul cadru, și anume ca dezvoltatorii să fie mai tentați să utilizeze dispozitivele medicale deja autorizate (chiar dacă pentru o utilizare diferită față de utilizarea planificată pentru medicamentele pentru terapia avansată combinată) decât să dezvolte dispozitive noi, mai bine orientate. O astfel de direcție de acțiune poate fi determinată de percepția că selectarea unui dispozitiv cu marcajul CE ar facilita procedura de reglementare.

4.5. **Procedura de autorizare a introducerii pe piață**

Regulamentul privind MTA solicită ca cererile pentru autorizația de introducere pe piață pentru terapiile avansate să fie înaintate agenției. Evaluarea științifică a acestora implică până la cinci comitete. Mai exact:

- (i) CTA evaluează cererea pentru autorizația de introducere pe piață și transmite opinia sa Comitetului pentru medicamente pentru uz uman („CHMP”);
- (ii) CHMP adoptă o opinie care este transmisă Comisiei;
- (iii) Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență („PRAC”) oferă CHMP recomandări în materie de farmacovigilență;

- (iv) Comitetul pediatric („PDCO”) intervine în aspectele legate de obligațiile impuse în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului¹⁸; și
- (v) Comitetul pentru medicamente orfane („COMP”) oferă Comisiei opinii științifice cu privire la aspectele legate de aplicarea stimulentei pentru medicamentele orfane (prin urmare, comitetul respectiv se implică numai în măsura în care solicitantul solicită statutul de medicament orfan).

Procedura actuală de autorizare a introducerii pe piață s-a dovedit dificil de gestionat în practică și reprezintă, de asemenea, o provocare pentru potențialii solicitanți, care sunt, de regulă, entități fără expunere la procedura centralizată a autorizațiilor de introducere pe piață. În acest sens, consultarea publică a arătat că procedura de evaluare a medicamentelor pentru terapia avansată de către agenție este percepută ca fiind prea împovărătoare, în special pentru IMM-uri și pentru organizațiile non-profit.

În concluzie, experiența dobândită de la intrarea în vigoare a Regulamentului privind MTA arată că există loc pentru raționalizarea procedurii de evaluare a medicamentelor pentru terapia avansată. Simplificarea acestei proceduri ar trebui nu numai să aducă beneficii potențialilor solicitanți, ci, de asemenea, să garanteze că există o evaluare solidă a unor astfel de produse complexe și o alocare clară a responsabilității pentru sarcina respectivă la nivelul agenției.

4.6. Certificarea

Certificarea datelor privind calitatea și a datelor neclinice de către agenție a reprezentat un nou instrument conceput pentru a sprijini IMM-urile să atragă investiții/să obțină venit pentru dezvoltarea medicamentelor pentru terapia avansată. Prin analogie cu reducerile aplicate în cazul avizelor științifice, agenția a aplicat o reducere de 90 % a taxei pentru cererile de certificare înaintate de IMM-uri¹⁹.

Cu toate acestea, numărul foarte scăzut de cereri de certificare primite este un rezultat dezamăgitor. Utilizarea scăzută a procedurii de certificare se poate explica, parțial, prin excluderea entităților necomerciale din sistemul de certificare. Prin urmare, extinderea categoriei de solicitanți care ar putea solicita o certificare ar putea să contribuie la creșterea valorii acestui instrument.

De asemenea, rezultatul consultării publice și ancheta efectuată de către EMA²⁰ sugerează că valoarea certificării ar putea crește dacă s-ar realiza unele modificări, cum ar fi clarificarea legăturii dintre certificare și procedura de autorizare a introducerii pe piață sau extinderea sistemului de certificare pentru a acoperi și alte părți din dosar (și anume, aspectele clinice).

4.7. Avize științifice

Contactele timpurii dintre dezvoltatorii de medicamente pentru terapia avansată și autorități sunt importante pentru a garanta că activitățile de dezvoltare sunt concepute în cel mai bun mod posibil pentru a maximiza șansele obținerii unei autorizații de introducere pe piață. Înțelegerea, din primele etape ale dezvoltării, a cerințelor care

¹⁸ Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

sunt necesare pentru a demonstra eficacitatea și siguranța produsului este deosebit de importantă pentru dezvoltatorii care nu sunt familiarizați cu procedurile de autorizare a introducerii pe piață.

Ca un stimulent pentru a determina dezvoltatorii de medicamente pentru terapia avansată să discute dezvoltarea produselor acestora cu agenția, Regulamentul privind MTA a prevăzut reduceri semnificative ale taxelor pentru cererile de avize științifice. Reducerea a atins pragul de 90 % în cazul IMM-urilor.

Numărul ridicat de cereri de avize științifice primite de către agenție în perioada vizată de prezentul raport reprezintă o evoluție pozitivă, care poate contribui la transpunerea cu succes a cercetării în medicamente. De o importanță deosebită este faptul că majoritatea cererilor de avize științifice au provenit din rândul IMM-urilor (a se vedea secțiunea 3.5). Prin urmare, reducerea masivă aplicată IMM-urilor s-a dovedit a fi eficientă.

Dimpotrivă, excluderea anumitor organizații non-profit de la stimulentele privind taxele a fost identificată, în cadrul consultării publice, ca reprezentând o deficiență. Procentajul scăzut de cereri de avize științifice din partea mediului academic (6 %) sugerează că o reducere a taxelor, similară cu cea aplicată IMM-urilor, ar putea încuraja cercetătorii care lucrează într-un cadru academic (sau într-un alt tip de cadru non-profit) să solicite un aviz științific din partea agenției.

4.8. Stimulente privind taxele aferente cererilor pentru autorizația de introducere pe piață și obligațiilor ulterioare introducerii pe piață

Taxele legate de cererea pentru autorizația de introducere pe piață și de activitățile ulterioare introducerii pe piață (în decursul primului an de la acordarea autorizației) au fost reduse cu 50 % în cazul IMM-urilor și al spitalelor, în cazul în care există un interes privind sănătatea publică pentru medicamentul pentru terapia avansată în cauză. Cu toate acestea, reducerile de taxe au fost limitate în timp și nu se mai aplică.

Este dificilă extragerea de concluzii generale cu privire la impactul unor astfel de stimulente privind taxele, întrucât numai două autorizații de introducere pe piață au fost acordate în termenul de valabilitate al acestora. Cu toate acestea, în linii mari, costurile legate de activitățile ulterioare introducerii pe piață pot fi extrem de semnificative, în special dacă este impus un număr ridicat de obligații ulterioare introducerii pe piață. Costurile respective pot fi inaccesibile pentru întreprinderile mici, în special până la data la care medicamentul este capabil să genereze venit (și anume, în așteptarea acordului organismelor naționale competente în materie de proceduri de rambursare).

5. CONCLUZII

Terapiile avansate au potențialul de a aduce beneficii majore pacienților. Cu toate acestea, există în continuare numeroase aspecte necunoscute și, prin urmare, este importantă punerea în aplicare a unor controale adecvate pentru a preveni consecințele nefavorabile asupra sănătății publice.

Regulamentul privind MTA protejează pacienții prin faptul că solicită efectuarea unei analize independente a medicamentelor pentru terapia avansată de către cei mai buni experți existenți în UE, în conformitate cu standarde înalte de calitate, eficacitate și siguranță, înainte ca produsul să fie pus la dispoziția pacienților.

Cu toate acestea, cerințele prea împovărătoare ar putea avea consecințe nefavorabile asupra sănătății publice, întrucât acestea ar putea împiedica apariția unor tratamente valabile pentru necesitățile medicale nesatisfăcute. Reglementarea în domeniu ar trebui să contribuie la crearea de condiții care să faciliteze apariția unor noi medicamente, garantând, în același timp, un nivel ridicat de protecție a sănătății publice. De asemenea, la fel de importantă este adaptarea cadrului de reglementare la progresele științifice rapide.

Pe baza experienței dobândite de la intrarea în vigoare a Regulamentului privind MTA, pot fi identificate unele posibilități de a sprijini transpunerea cercetării în medicamente pentru terapia avansată disponibile pentru pacienții din întreaga UE, menținând, în același timp, un nivel ridicat de protecție a sănătății publice, inclusiv:

- clarificarea domeniului de aplicare a Regulamentului privind MTA, prin ajustarea actualelor definiții ale medicamentelor pentru terapia avansată și prin reflectarea asupra cadrului de reglementare adecvat pentru noile produse inovatoare care este posibil să nu fie cuprinse în dispozițiile existente;
- luarea în considerare a unor măsuri menite să evite disparitățile legate de clasificarea medicamentelor pentru terapia avansată din UE;
- clarificarea condițiilor de aplicare a scutirii în cazul utilizării în spital, precum și a rolului datelor astfel obținute în contextul procedurilor de autorizare a introducerii pe piață;
- revizuirea cerințelor privind autorizarea medicamentelor pentru terapia avansată, în scopul de a garanta că cerințele aplicabile sunt proporționale și bine adaptate la caracteristicile specifice ale acestora, acordând o atenție specifică produselor autologe;
- raționalizarea procedurilor de autorizare a introducerii pe piață;
- extinderea procedurii de certificare și clarificarea legăturii dintre certificare și procedura de autorizare a introducerii pe piață;
- crearea unui mediu mai favorabil pentru dezvoltatorii de medicamente pentru terapia avansată care lucrează într-un cadru academic sau non-profit, inclusiv promovând contactele timpurii cu autoritățile prin aplicarea reducerii de taxe pentru avizul științific și prin extinderea sistemului de certificare pentru astfel de dezvoltatori;
- luarea în considerare a posibilelor stimulente în materie de taxe pentru a reduce impactul financiar al obligațiilor ulterioare introducerii pe piață.