

Joana Isabel da Conceição Curate Alves da Costa

Terapias avançadas – Enquadramento legal e regulamentar

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Joana Isabel da Conceição Curate Alves da Costa

Terapias avançadas – Enquadramento legal e regulamentar

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Joana Isabel da Conceição Curate Alves da Costa

Terapias avançadas – Enquadramento legal e regulamentar

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Medicamentos de terapia avançada (ATMPs) são medicamentos para uso humano que têm por base genes, células ou tecidos. Trata-se de um grupo de medicamentos inovadores, de natureza específica, tanto no seu fabrico, como no mecanismo de ação, que vêm oferecer novas oportunidades no tratamento de doenças. Estão classificados em quatro grupos: medicamentos de terapia genética; medicamentos de terapia com células somáticas; medicamentos de engenharia de tecidos e medicamentos combinados de terapia avançada.

A necessidade de harmonização legislativa no espaço europeu deve-se, em grande medida, à natureza complexa e específica destes medicamentos e de obviar a heterogeneidade existente, quer ao nível das exigências (em que cada Estado-Membro estabelece um quadro regulamentar próprio), quer ao nível da qualidade dos tratamentos recebidos.

A presente dissertação tem por objectivo apresentar as terapias avançadas, bem como o seu enquadramento legal, abordando os principais diplomas que vigoram no espaço europeu e apresentar os medicamentos atualmente autorizados, suspensos e retirados pela EMA.

Palavras-chave: terapias avançadas, terapia genéticas, terapia com células somáticas, engenharia de tecidos.

Abstract

Advanced therapy medicinal products are medicines for human use based on genes, cells or tissues. It is a group of innovative medicines, of specific nature regarding its fabric and as well its mechanism of action, that present new opportunities for treatment of diseases. These medicines are classified in four groups: gene therapy medicinal products; somatic cell therapy medicinal products; tissue engineered medicinal products and combined advanced therapy medicinal products.

The need for legislative harmonisation in the European area is, to a great extent, due to the complex and specific nature of these medicines and also to remedy the existing diversity in what concerns legal requirements (each Member State has its own legal framework) and also the quality of the treatments received.

The purpose of the present dissertation is to present the legal framework of the advanced therapies, addressing the main legal acts in force on the European area and also to draw its current outlook.

Keywords: advanced therapies, genetic therapy, somatic cell therapy, tissue engineering.

Agradecimentos

Ao Professor Pedro Barata, agradeço a disponibilidade, apoio e paciência demonstrados durante este percurso.

À minha família, pelo carinho e confiança.

Aos meus amigos Rita e Zé Maria, que fizeram este caminho comigo e sem os quais não teria tido metade da graça.

Ao Nuno, maior responsável pela minha entrada nesta aventura, agradeço o amor e apoio incondicional.

Índice

Índice.....	1
Índice de tabelas.....	2
Lista de Abreviaturas	3
I. Introdução	4
II. Enquadramento legal das terapêuticas avançadas.....	6
1. O regulamento MTA.....	7
2. Outros diplomas	11
3. Isenção Hospitalar.....	13
III. Árvores de decisão para classificação de MTAs	16
1. Classificação como Medicamento de Terapia Genética (GTMP)	16
2. Classificação como Produtos de Engenharia de Tecidos (TEP), Medicamentos de Terapia Celular (CTMP) e Medicamentos Combinados de Terapia Avançada	17
IV. Procedimento de autorização de introdução no mercado.....	18
V. Conceitos essenciais	20
1. Medicamento de terapia genética.....	20
2. Terapia com células somáticas.....	21
3. Produtos de engenharia de tecidos.....	22
4. Medicamento combinado de terapia avançada	23
VI. ATMPs autorizados na UE	25
1. ChondroCelect®	25
2. Glybera ®.....	27
3. MACI ®.....	30
4. Provenge®	33
5. Holoclar ®	36
6. Imlygic ®	38
7. Strimvelis®	42
8. Zalmoxis®	44
VII. Conclusão	47
VIII. Bibliografia.....	49

Índice de tabelas

Tabela 1: Quadro resumo dos diplomas legais onde constam as definições dos MTAs	19
Tabela 2: Lista de ATMPs autorizados na UE (até outubro de 2016).....	24
Tabela 3: Esquema posológico do Imlygic®.....	39

Lista de Abreviaturas

- ADA-SCID – Imunodeficiência Combinada Grave de Adenosina Desaminase, do inglês *Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency*
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- ATMPs – Medicamentos de Terapia Avançada, do inglês *Advanced therapy medicinal products*
- CARF – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
- CAT – Comité das Terapias Avançadas
- CE – Comissão Europeia
- CHMP – Comité dos Medicamentos para Uso Humano, do inglês *Committee for medicinal products for human use*
- CMO – Comité dos Medicamentos Órfãos
- CP – Comité Pediátrico
- CTMP – Medicamentos de terapia celular, do inglês *cell therapy medicinal products*
- EMA – Agência Europeia do Medicamento
- GM-CSF – Factor estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos, do inglês *Granulocyte-Macrophage colony-stimulating factor*
- GTMP – Medicamentos de terapia genética, do inglês *gene therapy medicinal products*
- HLA – Antígeno leucocitário humano
- ICA – Implantação de condrócitos autólogos
- ICRS – International Cartilage Repair Society
- KOOS – *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*
- LPL - Lipoproteína lípase
- LPLD – Deficiência da lipoproteína lípase, do inglês *lipoprotein lipase deficiency*
- MTA – Medicamento de Terapia Avançada
- PAP – Fosfatase ácida prostática, do inglês *prostatic acid phosphatase*
- PGR – Plano de Gestão do Risco
- TCE – Tratado da Comunidade Europeia
- TEP – Produtos de engenharia de tecidos, do inglês *Tissue Engineered Products*
- UE – União Europeia

I. Introdução

Medicamentos de terapias avançadas são um tipo de medicamentos que têm por base genes (terapia genética), células (terapia com células somáticas) ou tecidos (engenharia de tecidos). A inovação destes medicamentos situa-se quer ao nível do fabrico, quer do seu mecanismo de ação (Pearce, K. F. *et alii*, 2014).

Existe ainda uma outra categoria de medicamento de terapia avançada, chamado “medicamento combinado de terapia avançada” (alínea d) do artigo 2º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro), assim designado quando incorpora um ou mais dispositivos médicos, ou contenha células ou tecidos viáveis na sua estrutura celular ou tecidular, ou a sua estrutura tecidular ou celular, que contenha tecidos ou células não viáveis, possa atuar no corpo humano por forma a considerar-se principal relativamente aos referidos dispositivos.

O enquadramento legal destes medicamentos tem sido definido ao nível europeu, por forma a estabelecer um quadro comum para a sua comercialização, mas também fiscalização e farmacovigilância. O Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro, relativo a medicamentos de terapia avançada (designado “regulamento MTA”) foi elaborado para garantir um elevado nível de proteção da saúde humana, assim como a livre circulação dos MTA na UE. A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida se, depois de avaliados os perfis de qualidade, eficácia e segurança, se demonstrar que os benefícios são superiores aos riscos. A avaliação do risco, nestes medicamentos, é muito importante, uma vez que se trata de substâncias com carácter dinâmico e é necessário tempo para que surjam efeitos secundários (Parlamento Europeu, 2007).

O Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro, surge com o objectivo de estabelecer regras próprias dos medicamentos de terapia avançada, nomeadamente no que respeita à autorização, fiscalização e farmacovigilância dos mesmos.

Uma das preocupações aqui patentes, prende-se com a necessidade de rastreabilidade destes produtos (art. 15º).

Foi ainda instituído o Comité das Terapias Avançadas (CAT), no capítulo 7, tendo como funções principais a formulação de pareceres relativos à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de terapia avançada, com vista à aprovação pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano; o aconselhamento sobre a classificação de um dado produto como sendo ou não considerado medicamento de terapia avançada; assistência científica na elaboração de documentos considerados necessários ao cumprimento dos objectivos propostos no Regulamento que o cria e apoio aos procedimentos de aconselhamento científico que possam ser solicitados pelo requerente ou titular de autorização de introdução no mercado sobre o sistema de farmacovigilância destes medicamentos (Parlamento Europeu, 2007).

O regulamento MTA introduz, igualmente, o conceito de isenção hospitalar. Adita o artigo 3º da Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro, com o ponto 7 (Parlamento Europeu, 2001a). Deste modo, o âmbito da Diretiva não se aplica “aos medicamentos de terapia avançada, definidos no Regulamento (CE) n.º 1394/2007, preparados a título esporádico, de acordo com normas de qualidade específicas, e utilizados num hospital do mesmo Estado-Membro sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico, a fim de executar uma receita médica individual para um produto especificamente concebido para um determinado doente.”

Apesar da isenção hospitalar, é necessário que o fabrico destes produtos seja autorizado por uma entidade competente de cada um dos Estados-Membros, e devem estes Estados-Membros assegurar que os requisitos de rastreabilidade e farmacovigilância nacionais se verifiquem, garantindo ainda que as normas de qualidade específicas sejam equivalentes ao que é estabelecido ao nível comunitário para os restantes medicamentos de terapia avançada em que se exige autorização, em aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, que estabelece os procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano.

II. Enquadramento legal das terapêuticas avançadas

A União Europeia tem variadíssimos fins a prosseguir, tal como enuncia o artigo 2º do Tratado que instituiu a primitiva Comunidade Económica Europeia. No seu artigo 3º desenvolve mais pormenorizadamente alguns dos objectivos a alcançar, como por exemplo o que consta, e que para o que aqui nos interessa, a alínea p): “Uma contribuição para a realização de um elevado nível de protecção da saúde;”.

Como objectivo que fora instituído à Comissão Europeia, esta tem como missão a harmonização e a melhoria da legislação dentro do espaço europeu.

Para tanto, adoptou medidas legislativas com esse fim, nomeadamente a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento e do Conselho, de 6 de novembro, que estabelece um Código Comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, produzidos industrialmente a destinados a serem introduzidos no mercado dos Estados-Membros.

Em 2004 é criado o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, que veio estabelecer os procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e instituir a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Um dos mais importantes diplomas é o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro, relativo a medicamentos de terapia avançada (conhecido como “regulamento MTA”) e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Posto isto, estes Regulamentos foram elaborados ao abrigo do artigo 95º do Tratado da Comunidade Europeia e que tem o seguinte texto legal: “1. Em derrogação do artigo 94º e salvo disposição em contrário do presente Tratado, aplicam-se as disposições seguintes à realização dos objectivos enunciados no artigo 14º. O Conselho, deliberando de acordo com o procedimento previsto no artigo 251º, e após consulta do Comité Económico e Social, adopta as medidas relativas à aproximação

das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros, que tenham por objecto o estabelecimento e o funcionamento do mercado interno.”

Além deste número, é *prima facie* referir o n.º 3: “A Comissão, nas suas propostas previstas no n.º 1 em matéria de saúde, de segurança, de proteção do ambiente e de defesa dos consumidores, basear-se-á num nível de proteção elevado, tendo nomeadamente em conta qualquer nova evolução baseada em dados científicos. No âmbito das respectivas competências, o Parlamento Europeu e o Conselho procurarão igualmente alcançar esse objectivo.” do *supra* citado artigo do TCE, pois é neste dispositivo legal que o Regulamento aqui em discussão recolhe a sua legitimidade, para posteriormente ser aplicável e ter um efeito direto sob os ordenamentos jurídicos nacionais dos Estados-Membros.

1. O regulamento MTA

Analisando o conteúdo do Regulamento, é possível antever pelo considerando 1 que os “(...)novos progressos científicos no domínio da biotecnologia celular e molecular levaram ao desenvolvimento de terapias avançadas(...)”, e que tais práticas necessitam de regulamentação.

Os chamados produtos de terapia avançada, pelas suas propriedades de tratamento e prevenção de doenças no ser humano e, dado o seu relevante interesse em serem aplicados em condições de segurança para os consumidores e cidadãos, devem ter uma regulamentação própria que garanta a proteção da saúde pública.

Resulta do Considerando 5 a necessidade da presente regulamentação, o qual se transcreve: “(...)são necessárias regras harmonizadas e especialmente adaptadas, a fim de assegurar a livre circulação desses produtos dentro da Comunidade e o funcionamento eficaz do mercado interno no sector da biotecnologia.”

Por esse facto e, dada a sua importância, pretendeu-se com este regulamento criar uma especificação pormenorizada dos mesmos, em desenvolvimento da Diretiva

2001/83/CE, constituindo esta uma *lex specialis*, tal como é referido no Considerando 6 do Regulamento ora em análise.

O presente Regulamento “(...)observa os princípios reflectidos na Carta dos Direitos fundamentais da União Europeia, e da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina.”.

Nos termos do disposto no Considerando 9, os medicamentos de terapia avançada são sujeitos ao regime e procedimento de autorização centralizado, realizado pela Agência Europeia de Medicamentos, instituída pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março.

É, também, instituído um Comité de Terapias Avançadas no seio da “Agência”, o qual terá conhecimentos especializados nesse domínio, com vista a garantir a qualidade, segurança e a eficácia desse tipo de medicamentos.

Refere-se, igualmente, que, em relação aos medicamentos de terapia genética e aos medicamentos de terapia com células somáticas, estes já encontram previsão legal na Diretiva 2001/83/CE.

Quanto aos produtos de engenharia de tecidos, encontram consagração legal no presente Regulamento, sem prejuízo de, por se tratar de produtos que têm na sua base tecidos ou células de origem humana, deverão obedecer às disposições da Diretiva 2004/23/CE, pelo que os instrumentos legislativos se irão complementar (Parlamento Europeu, 2004a).

No Considerando 16 é possível antever que os ensaios clínicos dos medicamentos de terapia avançada deverão sujeitar-se ainda aos requisitos éticos estabelecidos na Diretiva 2001/20/CE (Parlamento Europeu, 2001b) e na Diretiva 2005/28/CE .

Além destes normativos legais, no que ao processo de fabrico dos medicamentos diz respeito, deverão ser observadas as normas constantes da Diretiva 2003/94/CE (Comissão Europeia, 2003b).

Quanto aos requisitos específicos, resumo das características dos produtos, rotulagem e o folheto informativo, deverão ser adaptados à Diretiva 2001/83/CE, garantindo, em primeira instância, o anonimato do dador.

Com vista a tornar segura a aplicação deste tipo de medicamentos, é necessária a sua sujeição aos requisitos constantes da Diretiva 2004/23/CE, a qual trata os tecidos de proveniência humana, ainda à Diretiva 2002/98/CE (Parlamento Europeu, 2002), referente às normas de qualidade e segurança da colheita e à Diretiva 95/46/CE (Parlamento Europeu, 1995), no que toca aos limites à rastreabilidade com vista à proteção dos dados pessoais das pessoas singulares.

O Regulamento ora aqui em análise divide-se em 8 capítulos, sendo que o primeiro capítulo tem como título “Objecto e definições”, no qual se estabelece a autorização, fiscalização e farmacovigilância dos medicamentos de terapia avançada e procede à definição de conceitos-chave para compreensão e aplicação do diploma.

No Capítulo 2, referente aos requisitos relativos à autorização de introdução no mercado, o legislador pronuncia-se sobre vários aspectos, tais como a dádiva, colheita e análise das células e tecidos de origem humana, os ensaios clínicos, boas práticas de fabrico (GMP) e as questões relacionadas com dispositivos médicos que integrem medicamentos de terapia avançada.

No Capítulo 3 é abordada a questão do procedimento de autorização de introdução no mercado, tratando o artigo 8º do procedimento de avaliação e o artigo 9º do procedimento no caso específico dos medicamentos combinados de terapia avançada.

No Capítulo 4, as disposições legais tratam o resumo das características do produto, rotulagem e o folheto informativo.

O Capítulo 5 determina os requisitos após a autorização de introdução no mercado ser concedida, como por exemplo, a gestão do risco a reações adversas, além de um plano de rastreabilidade para o medicamento.

O Capítulo 6 configura os incentivos que os requerentes de introdução no mercado de um MTA gozam.

Por força do artigo 17º do Regulamento, a Agência Europeia de Medicamentos foi habilitada para a elaboração de recomendações científicas relativas à classificação como medicamento de terapia avançada.

O Capítulo 7 estabelece a composição e funções do Comité de Terapias Avançadas, especificando eventuais conflitos de interesses que se possam suscitar.

Nos termos do artigo 25º do referido Regulamento, foi imposto à Comissão a elaboração de um Relatório geral quanto à aplicação do Regulamento, o qual é datado de 28/03/2014 e que agora iremos abordar (Comissão Europeia, 2014).

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

O relatório alerta para o risco dos requisitos impostos se tornarem demasiado pesados e exigentes, o que traria consequências nefastas para a saúde pública ao impedirem “(...)o aparecimento de terapêuticas válidas para as necessidades médicas ainda por satisfazer.” (cfr. *supra* citado Relatório). Deste modo, deverão ser garantidas as condições necessárias ao aparecimento de novos medicamentos.

Entre as várias recomendações apresentadas pela Comissão, salientam-se as seguintes:

- “(...) esclarecer o âmbito de aplicação do regulamento MTA através do aperfeiçoamento das atuais definições de MTA e de uma reflexão sobre o quadro regulamentar adequado para novos medicamentos inovadores que podem não ser abrangidos pelas disposições em vigor”;
- “rever os requisitos aplicáveis à autorização de MTA, de modo a garantir que são proporcionados e estão bem adaptados às características específicas, tendo em especial consideração medicamentos autólogos”;
- “alargar o procedimento de certificação e clarificar a ligação entre a certificação e o procedimento de autorização de introdução no mercado”;
- “criar um ambiente mais favorável para os responsáveis pelo desenvolvimento de MTA que trabalham num ambiente académico ou sem fins lucrativos, promovendo o contacto com as autoridades numa fase precoce, através da aplicação de redução das taxas para aconselhamento científico e alargando o sistema de certificação a esses responsáveis”.

De notar ainda que é o Regulamento (CE) n.º 668/2009 da Comissão, de 24 de julho que executa o Regulamento MTA no que se refere à avaliação e certificação de dados sobre a qualidade e dados não clínicos relativos a medicamentos de terapia avançada desenvolvidos por micro, pequenas e médias empresas (Comissão Europeia, 2009b).

2. Outros diplomas

A Diretiva 2009/120/CE (Comissão Europeia, 2009a) veio alterar a Diretiva 2001/83/CE, no que se refere à sua Parte IV e que foi transposta para o ordenamento jurídico português através do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

É chamado aqui à colação o artigo 120º, o qual prevê que a Comissão será assistida por um Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano que adaptará as diretivas com vista a eliminar entraves técnicos e a permitir o progresso e desenvolvimento nesta área.

Por conseguinte, e tendo isso em conta, houve necessidade de proceder a tais alterações através deste instrumento legislativo, adaptando o anexo I.

Tais alterações, as quais se encontram conformes com o Parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano, traduziram-se na atualização das “(...)definições e dos requisitos científicos e técnicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética e de terapia com células somáticas”. Previu ainda os “(...)requisitos científicos e técnicos pormenorizados para produtos de engenharia de tecidos, bem como para medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos e medicamentos combinados de terapia avançada.”

Com a atualização da Parte IV da Diretiva 2001/83/CE, foram definidos os requisitos de apresentação a serem aplicados a medicamentos de terapia avançada, bem como nos casos em que assim se exija, requisitos suplementares.

Face à natureza específica dos medicamento de terapia avançada, o legislador adotou uma abordagem baseada nos “(...)riscos para determinar o volume de dados sobre a qualidade de dados não clínicos e clínicos a incluir no pedido de autorização de introdução no mercado em conformidade com as normas científicas em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos previstas no ponto (4) da “Introdução e princípios gerais”.

Como fatores de risco, o legislador considerou os seguintes: “(...)a origem das células (autóloga, alogénica ou xenogénica), a capacidade de proliferação e ou diferenciação e de iniciar uma resposta imunológica, o nível de manipulação celular, a combinação de células com moléculas bioativas ou materiais estruturais, a natureza dos medicamentos de terapia génica, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade e o modo de administração ou utilização.”

O legislador prevê ainda, nos casos em que se verifica desvios aos requisitos impostos pelo presente anexo, que os mesmos devam ser fundamentados no módulo 2 do *dossier* de pedido de autorização.

3. Isenção Hospitalar

O Regulamento MTA (n.º 2 do art. 28º) consagra a possibilidade de utilização de medicamentos de terapia avançada, dentro dos Estados-Membros, preparados esporadicamente, para um doente individualizado, em ambiente hospitalar e sob a responsabilidade de um médico, sem necessidade de autorização de introdução no mercado, que passamos a transcrever:

“7. Aos medicamentos de terapia avançada, definidos no Regulamento (CE) n.º 1394/2007, preparados a título esporádico, de acordo com normas de qualidade específicas, e utilizados num hospital no mesmo Estado-Membro sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico, a fim de executar uma receita médica individual para um produto especificamente concebido para um doente determinado.

O fabrico destes produtos deve ser autorizado pela autoridade competente do Estado-Membro. Os Estados-Membros asseguram que os requisitos nacionais de rastreabilidade e farmacovigilância, bem como as normas de qualidade específicas referidas no presente ponto, sejam equivalentes aos estabelecidos a nível comunitário em relação aos medicamentos de terapia avançada para os quais é exigida autorização em aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.”

Este mecanismo vem possibilitar que doentes tenham acesso a MTAs, em condições de segurança e qualidade controladas, quando não exista nenhum medicamento autorizado (EMA, 2015f).

Esta isenção hospitalar foi pensada para ser exceção. Contudo, os elevados custos de desenvolvimento e manutenção dos medicamentos de terapia avançada com autorização de introdução no mercado colocam os promotores do pedido numa situação de desvantagem (EMA, 2015f).

Não é, de todo, aconselhável que esta isenção se torne a regra. Desde logo porque é muito importante a observação de ensaios clínicos, a fim de obter informação sobre a

eficácia e a segurança dos medicamentos e, por outro lado, os medicamentos chegariam a um número muito reduzido de doentes (EMA, 2015f).

No ordenamento jurídico português, posteriormente à transposição do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, operou-se uma alteração ao citado normativo legal, através do Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro, que na epígrafe do seu artigo 5º consta “Alteração à sistemática do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto”, e que no n.º 1 do supra referido artigo, reza o seguinte: “É aditada ao capítulo VIII do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelos Decretos-Leis n.os 182/2009, de 7 de agosto, 64/2010, de 9 de junho, e 106-A/2010, de 1 de outubro, e pelas Leis n.os 25/2011, de 16 de junho, 62/2011, de 12 de dezembro, e 11/2012, de 8 de março, a secção IX, com a epígrafe «Medicamentos de terapia avançada», que integra o artigo 149.º-A.”.

Portanto, neste normativo legal foi consagrada a desnecessidade de requerer um pedido de autorização de introdução no mercado, desde que tais medicamentos preencham cumulativamente os requisitos das alíneas a) a c) do n.º 1.

No entanto, essa dispensa encontra uma condicionante no n.º 3. É necessário que esse tipo de medicamentos, sejam sujeitos a autorização por parte do INFARMED, I.P., Autoridade que tem como objectivo garantir, assegurar e supervisionar o sector da saúde, mais concretamente, o ramo da Farmácia e do Medicamento, contribuindo para a proteção e segurança da saúde pública.

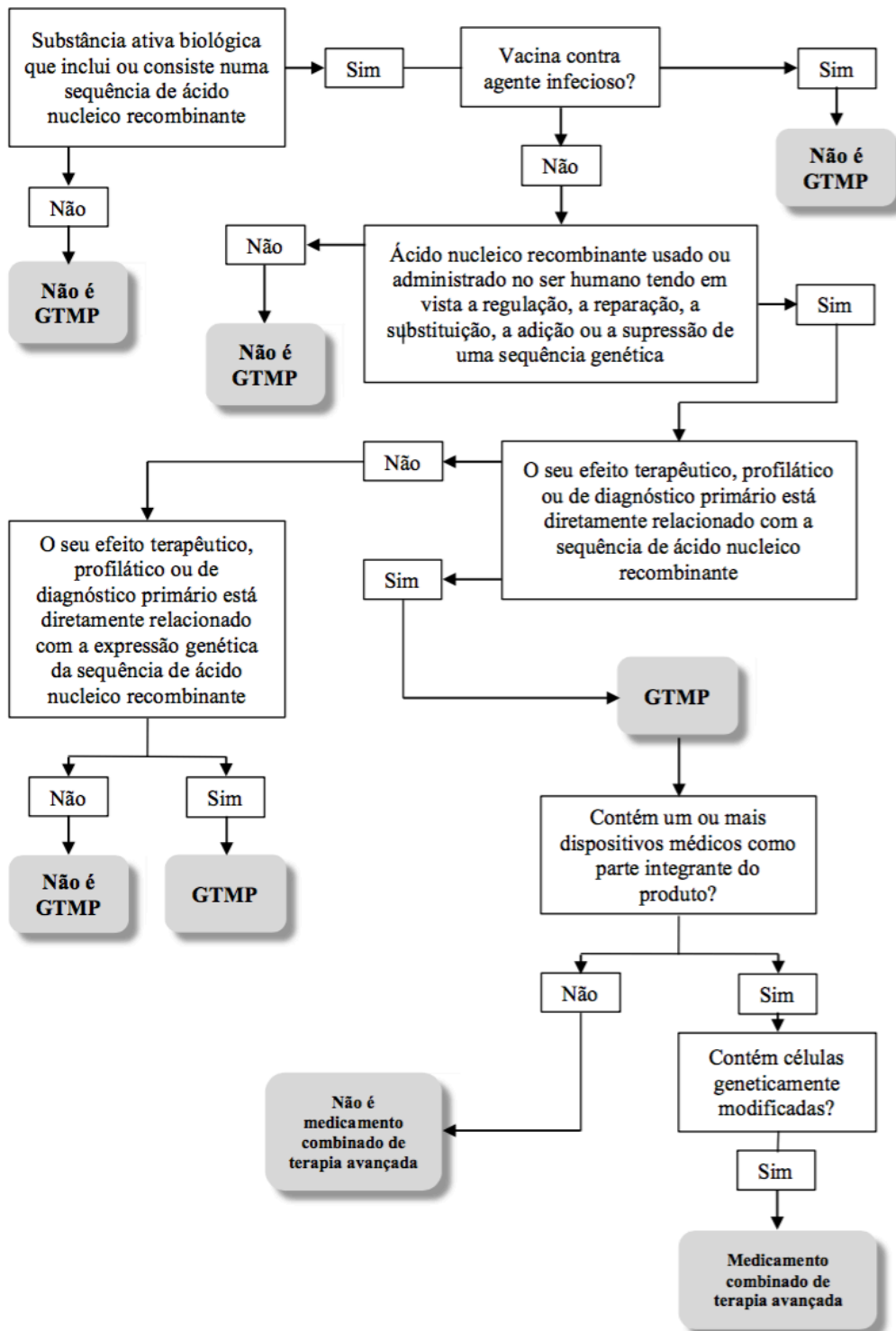
Nos números 3 e 4 são referidos os trâmites em que deve ser exercido tal controlo, a definir através de Portaria.

A Portaria n.º 138/2014, de 7 de julho, “(...)estabelece os termos a que obedece a autorização de fabrico e utilização dos medicamentos de terapia avançada sob isenção hospitalar, bem como os requisitos de rastreabilidade e de farmacovigilância e as normas de qualidade a que devem obedecer os medicamentos.”

Ao longo de todo documento legal são impostas uma série de obrigações a que estes devem estar sujeitos para que a autorização seja concedida.

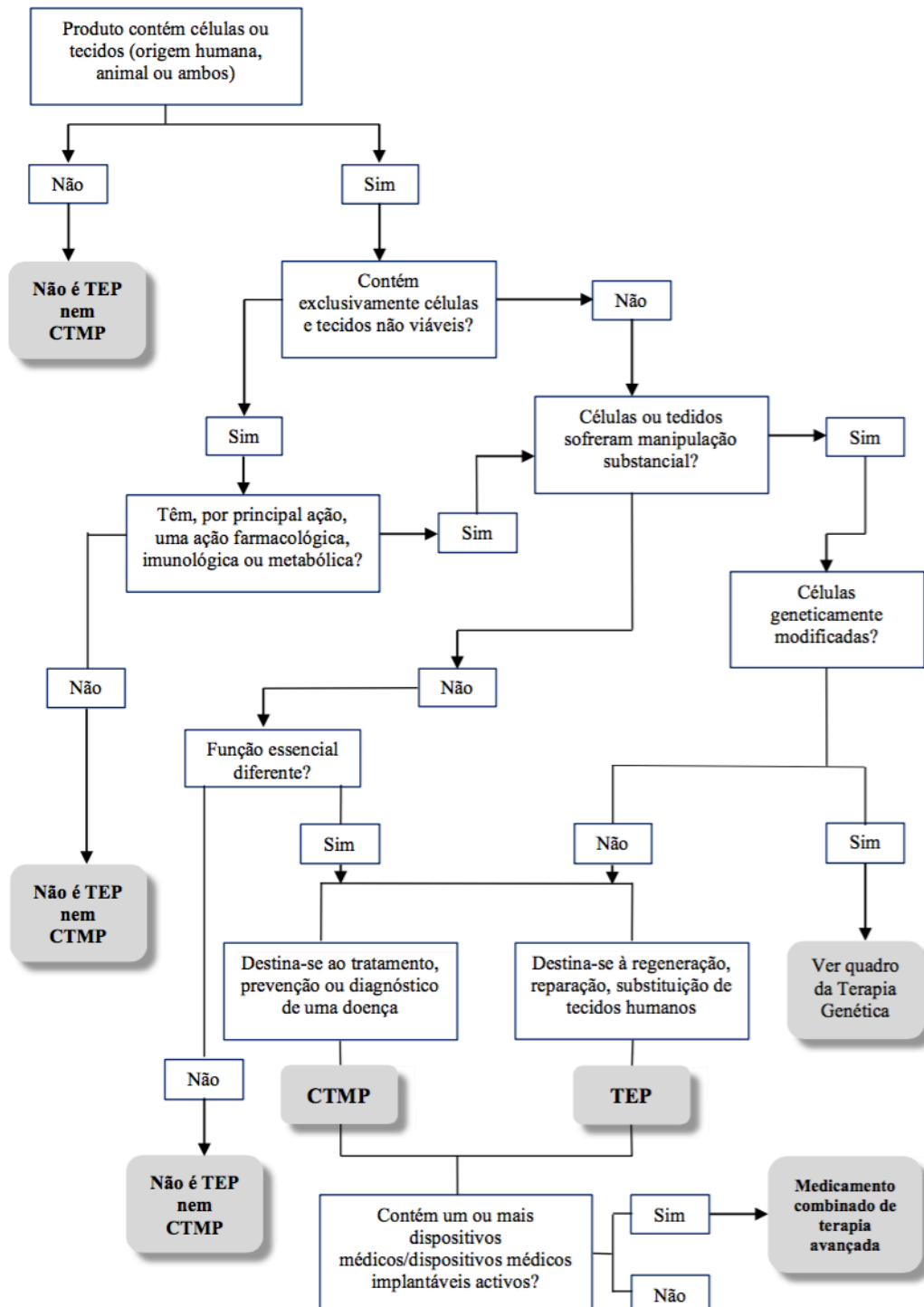
III. Árvores de decisão para classificação de MTAs

1. Classificação como Medicamento de Terapia Genética (GTMP)



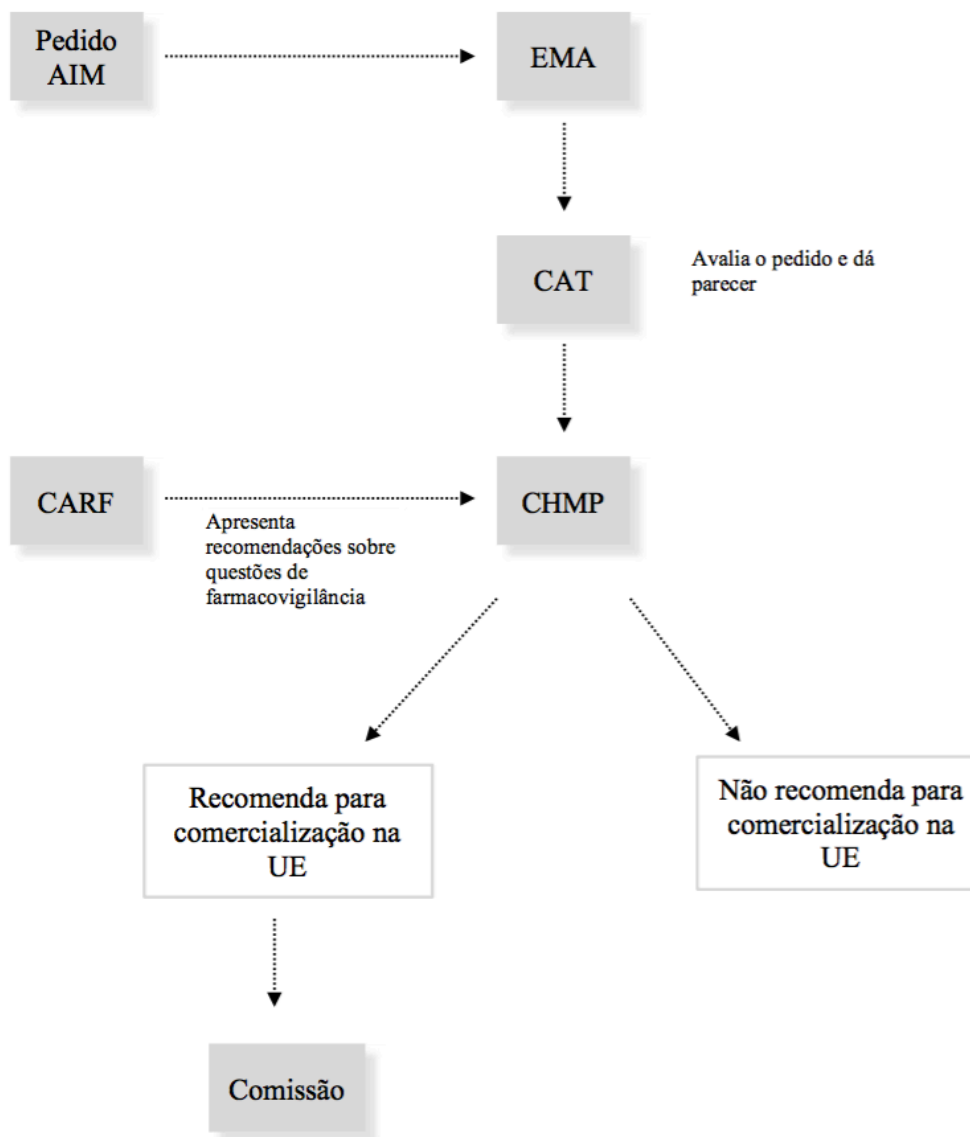
Adaptado de (EMA, 2006)

2. . Classificação como Produtos de Engenharia de Tecidos (TEP), Medicamentos de Terapia Celular (CTMP) e Medicamentos Combinados de Terapia Avançada



(Adaptado de (EMA, 2010))

IV. Procedimento de autorização de introdução no mercado



Por força do Regulamento MTA (Capítulo 3), os promotores do pedido de autorização de introdução no mercado devem apresentá-lo à Agência (EMA). Posteriormente, é feita uma avaliação científica dos medicamentos em causa, que pode envolver até cinco comités.

O CAT avalia o pedido de AIM e dá o seu parecer ao CHMP, de acordo com o disposto na alínea a) do art. 23º do mesmo regulamento (“Formulação de projetos de parecer sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de terapia avançada para aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano e aconselhamento ao mesmo sobre todos os dados produzidos durante o desenvolvimento de tais produtos;”).

O CHMP recebe ainda as recomendações do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (CARF) e, de acordo com as informações recolhidas, recomenda ou não a comercialização dos medicamentos em causa à Comissão.

O Comité Pediátrico (CP) e o Comité dos Medicamentos Órfãos (CMO) podem ser chamados ao processo se se colocarem questões relacionadas com o Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos de uso pediátrico ou se o requerente solicitar o estatuto de medicamento órfão, respectivamente (Parlamento Europeu, 2006).

A decisão final cabe sempre à Comissão Europeia, aprovando ou não os medicamentos para comercialização no espaço da União Europeia (Parlamento Europeu, 2006).

V. Conceitos essenciais

Vejam agora, separadamente, cada uma das categorias de medicamentos de terapias avançadas, de acordo com a classificação dada pelos diplomas legais (Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro; Diretiva 2003/63/EC, de 25 de junho; Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro e Regulamento 1394/2007, de 13 de novembro).

Tabela 1 Quadro resumo dos diplomas legais onde constam as definições dos MTAs

Definições	Diploma	Actualizações
Terapia genética	Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro, parte IV, anexo I	Diretiva 2003/63/EC, de 25 de junho
Terapia com células somáticas		Diretiva 2009/120/CE, de 14 de setembro
Engenharia de tecidos	Regulamento 1394/2007, de 13 de novembro, art. 2º, n.º 1, b)	-
Medicamentos combinados de terapia avançada	Regulamento 1394/2007, de 13 de novembro, art. 2º, n.º 1, d)	-

1. Medicamento de terapia genética

A definição de medicamento de terapia genética consta da Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro, que altera a parte IV do anexo I da Diretiva 2001/83/CE, de 6 de novembro.

O conceito de terapia genética aparece pela primeira vez, em 2003, na Diretiva 2003/63/EC, de 25 de junho (Comissão Europeia, 2003a), significando “(...)um medicamento obtido através de uma série de processos de fabrico destinados a transferir, *in vivo* ou *ex vivo*, um gene profilático, de diagnóstico ou terapêutico (ou seja, uma sequência de ácido nucleico), para células humanas/animais, com subsequente expressão *in vivo*. A transferência do gene envolve um

sistema de expressão contido num sistema de transporte, o chamado vetor, que pode ser de origem vírica ou não vírica. O vector pode ser incluído numa célula humana ou animal.”

Em 2009, a Diretiva 2009/120/CE, de 14 de setembro, veio substituir a parte IV do anexo 1, da Diretiva *supra* citada, estabelecendo uma nova definição de medicamento de terapia genética. Assim, segundo a nova redação:

“Entende-se por medicamento de terapia genética um medicamento biológico com as seguintes características:

- a) contém uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética;
- b) os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contém, ou com o produto da expressão genética desta sequência.”

Além da redefinição do conceito de medicamento de terapia genética, a Diretiva 2009/120/CE, veio ainda estabelecer um conjunto de requisitos específicos para estes medicamentos (Parte IV, ponto 3.2.2.).

2. Terapia com células somáticas

A Diretiva 2003/63/EC, de 25 de junho, veio substituir o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

Nas considerações iniciais deste documento é mencionada a necessidade de utilização de medicamentos de terapia avançada, com base em biomoléculas produzidas por transferência genética – medicamentos de terapia genética – e células manipuladas ou tratadas – medicamentos de terapia celular – como substâncias ativas.

O ponto 2. da Parte IV do Anexo I, na redação da Diretiva 2003/63/EC, trata especificamente os medicamentos de terapia com células somáticas (de origem humana e xenogénica). Esta terapia é definida como “(...)a administração a seres humanos de células somáticas vivas autólogas (do próprio doente), alogénicas (de outro ser humano) ou xenogénicas (de um animal), cujas características biológicas foram substancialmente alteradas em resultado da sua manipulação para obter um efeito terapêutico, de diagnóstico ou preventivo, através de meios metabólicos, farmacológicos e imunológicos. Esta manipulação inclui a propagação ou ativação de populações de células autólogas *ex vivo* (p.ex., imunoterapia adoptiva) e a utilização de células alogénicas e xenogénicas associadas a dispositivos médicos utilizados *ex vivo* ou *in vivo* (p.ex., microcápsulas, matrizes intrínsecas, moldes, biodegradáveis ou não).”

Com a entrada em vigor da Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro, surge uma definição clara de medicamento de terapia com células somáticas:

“Entende-se por medicamento de terapia com células somáticas um medicamento biológico com as seguintes características:

- a) contém ou consiste em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;
- b) é apresentado como tendo propriedades que permitam o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos.”

3. Produtos de engenharia de tecidos

É no art. 2º do regulamento MTA que encontramos a definição para produtos de engenharia de tecidos:

“ 1. (...) para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- b) “Produto de engenharia de tecidos”, um produto que:
 - contenha ou seja constituído por tecidos ou células de engenharia, e

- seja apresentado como dispondo de propriedades para regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano ou seja utilizado ou administrado em seres humanos com o objectivo de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano. (...)

c) Células ou tecidos são considerados “de engenharia”, se preencherem, pelo menos, uma das seguintes condições:

- terem sido sujeitos a manipulação substancial, por forma a obter características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a regeneração, reparação ou substituição pretendidas. As manipulações enumeradas no anexo I, em especial, não são consideradas substanciais;

- não se destinarem a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;”

O artigo diz ainda que estes produtos, além de células e tecidos de origem humana, podem também conter células de origem animal (em alternativa ou cumulativamente), bem como outras substâncias – sejam produtos celulares, biomoléculas, substâncias químicas, biomateriais, suportes ou matrizes (Parlamento Europeu, 2007).

Da definição excluem-se os produtos que contenham células e/ou tecidos não viáveis, os que não contêm quaisquer tecidos ou células viáveis e cujo principal modo de ação não se obtenha por via de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica (Parlamento Europeu, 2007).

Por se tratar de produtos que têm na sua base tecidos ou células de origem humana, é-lhes aplicável a Diretiva 2004/23/CE, de 31 de março, que estabelece as normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição destas células e tecidos (Parlamento Europeu, 2004a).

4. Medicamento combinado de terapia avançada

De acordo com o disposto na alínea d) do n.º 1 do art. 2º do regulamento MTA, um medicamento combinado de terapia avançada é assim classificado sempre que preencha as seguintes condições:

“(…) – incorpore, como parte integrante do produto, um ou mais dispositivos médicos na acepção da alínea a) do n.º 2 do art. 1.º da Diretiva 93/42/CEE ou um ou mais dispositivos médicos implantáveis activos na acepção da alínea c) do n.º 2 do artigo 1.º da Diretiva 90/385/CEE, e

- a sua estrutura celular ou tecidual contenha células ou tecidos viáveis, ou
- a sua estrutura celular ou tecidual que contenha células ou tecidos não viáveis seja susceptível de atuar no corpo humano através de um modo de ação que possa considerar-se principal em relação aos dispositivos.”

VI. ATMPs autorizados na UE

À data, temos cinco medicamentos de terapia avançada autorizados para comercialização na União Europeia, dois cuja autorização se encontra suspensa e outro que já foi retirado.

Tabela 2: Lista de ATMPs autorizados na EU (até outubro de 2016)

Nome	Titular de AIM	Data de aprovação	Classificação do medicamento	Situação actual
ChondroCelect®	TiGenix NV	05.10.2009	Engenharia de tecidos	Suspenso
Glybera®	uniQure biopharma B.V.	25.10.2012	Terapia genética	Aprovado
MACI®	Vericel Denmark ApS	27.06.2013	Engenharia de tecidos	Suspenso
Provenge®	Dendreon UK Ltd	06.09.2013	Terapia com células somáticas	Retirado
Holoclar®	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	17.02.2015	Engenharia de tecidos	Aprovado
Imlygic®	Amgen Europe B.V.	16.02.2015	Terapia genética	Aprovado
Strimvelis®	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	26.05.2016	Terapia genética	Aprovado
Zalmoxis®	MolMed SpA	18.08.2016	Terapia com células somáticas	Aprovado

1. ChondroCelect®

O ChondroCelect® é um medicamento de terapia avançada, denominado de produto de engenharia de tecidos, que é utilizado na reparação de uma deficiência na cartilagem do joelho, em pacientes adultos (EMA, 2009; EMA, 2016b).

A Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado para o ChondroCelect®, em 5 de outubro de 2009, válida para toda a UE (EMA, 2016b).

Esta autorização era válida por cinco anos e foi renovada em 2014 por mais cinco. Contudo, a pedido do detentor da AIM – TiGenix NV – e alegando razões comerciais para descontinuar, de forma permanente, a sua comercialização, a Comissão Europeia retirou, em 29 de julho de 2016, a autorização de comercialização do medicamento. Esta decisão entrará em vigor a 30 de novembro de 2016 (EMA, 2016g).

i. Mecanismo de ação

A substância ativa do ChondroCelect® são as células da cartilagem do doente (autólogas), viáveis e caracterizadas, expandidas *ex vivo*, que expressam proteínas marcadoras específicas (EMA, 2014c).

É usado quando se verificam defeitos sintomáticos isolados do côndilo femoral do joelho (grau III ou IV da International Cartilage Repair Society [ICRS]), em doentes adultos (EMA, 2009; EMA, 2014c).

As células são extraídas do doente, expandidas em laboratório e implantadas na cartilagem do próprio, por forma a reparar as deficiências do joelho através da produção de nova cartilagem (EMA, 2014c).

ii. Benefícios e riscos

Comparativamente com a microfratura, o ChondroCelect® apresenta-se mais eficaz no tratamento das deficiências da cartilagem. Um ano após a implantação do ChondroCelect®, realizaram-se ecografias e analisaram-se amostras de cartilagem e concluiu-se que os doentes que receberam tratamento com ChondroCelect® observam uma melhor reparação estrutural da cartilagem, quando comparados com os doentes

tratados com a microfratura. Foi também considerado mais eficaz na melhoria dos sintomas (EMA, 2009).

No entanto, não se verificou uma evidência clara na alteração da Escala de Resultados da Osteoartrite e Lesão do Joelho nos doentes tratados com o ChondroCelect®, comparativamente com os doentes que foram tratados com a microfratura (EMA, 2009; EMA, 2014c).

As reações adversas verificadas mais frequentemente, no que ao medicamento diz respeito, foram a artralgia, hipertrofia da cartilagem, crepitação e derrame articular, falha do tratamento e delaminação (EMA, 2009).

Verificaram-se, também, reações adversas relativas à intervenção cirúrgica do joelho, como a redução da amplitude de movimentos do joelho, edema articular, artrofibrose e pirexia. Eram reações expectáveis e, de uma maneira geral, verificaram-se ligeiras (EMA, 2009; EMA, 2014c).

O ChondroCelect® está contraindicado em casos de osteoartrite avançada do joelho e também em doentes cuja placa de crescimento do fémur não esteja completamente ossificada (EMA, 2009).

2. Glybera ®

Medicamento de terapia avançada, denominado de medicamento de terapia genética, aprovado para comercialização na União Europeia a 25 de outubro de 2012 (EMA, 2016e).

A substância ativa é o alipogene tiparvovec, que contém a variante LPL^{S447X} do gene da lipoproteína lípase (LPL) humana num vetor. O medicamento é produzido com recurso a células de insectos e tecnologia recombinante de baculovírus (EMA, 2012).

Apresenta-se como solução injetável (3×10^{12} cópias do genoma/mL) e a sua ação consiste na transferência de genes para o organismo de indivíduos adultos com deficiência da lipoproteína lípase e que, por esse motivo, têm crises de pancreatite, mesmo observando uma dieta com baixo teor em gordura (EMA, 2012).

A população-alvo deste tratamento são doentes cujo diagnóstico de LPLD foi confirmado com recurso a testes genéticos e que têm níveis detectáveis de lipoproteína lípase no sangue (EMA, 2012; UniQure, 2016).

A deficiência desta lipoproteína é uma doença rara, que consiste num defeito no gene que codifica a proteína responsável pela degradação das gorduras. Por se tratar de uma doença rara, o Glybera® foi considerado medicamento órfão em 8 de março de 2004 (EMA, 2015a).

i. Mecanismo de ação

Glybera contém a variante LPL^{s447x} do gene da LPL humana num vetor do serotipo 1 do vírus adenoassociado (AAV1) que se destina a atingir o músculo. É administrado numa série de injeções nas extremidades inferiores, onde será captado pelos miócitos (EMA, 2012).

O alipogene tiparvovec deriva de um vírus que foi modificado para o transporte do gene da lipoproteína lípase para o interior das células do doente. Quando injetado, o Glybera® corrige a deficiência uma vez que permite que as células musculares produzam a enzima que ajudará à decomposição das gorduras, permitindo a redução das crises de pancreatite, quer em número, quer em severidade (EMA, 2012).

O material viral usado no medicamento não tem capacidade de replicação, nem causa infeção (UniQure, 2016).

O vetor AAV1, não replicante, tem afinidade para as células musculares. Como tal, são administradas injeções intramusculares, com anestesia ou sedação profunda. Três dias antes do início do tratamento é administrado um imunossupressor, que se mantém até 12 semanas após o término do mesmo (EMA, 2012).

ii. Benefícios e riscos

O produto foi estudado em 27 doentes LPLD em que os principais parâmetros analisados foram a redução dos níveis de gordura no sangue após refeição e redução dos episódios de pancreatite. Observou-se uma redução pós-prandial dos níveis de gordura no sangue em alguns doentes, bem como uma diminuição do número de crises de pancreatite (EMA, 2012).

O efeito secundário mais significativo (observado em cerca de 1/3 dos pacientes) é a dor nos membros inferiores, provocada pelo número de injeções que o tratamento exige (EMA, 2012).

Durante o tratamento, é necessário dispor de todos os meios e supervisão adequados a um eventual episódio anafilático que possa resultar da administração do fármaco (EMA, 2012).

O tratamento está contraindicado em doentes com imunodeficiência, doentes com risco acrescido de hemorragia e doença muscular, como miosite, dado o número considerável de injeções intramusculares necessárias. Uma semana antes do início do tratamento com Glybera e até um dia após a última injeção, deve suspender-se o uso de antiagregantes plaquetários e outros anticoagulantes (EMA, 2012).

Por forma a garantir uma utilização segura do medicamento, desenvolveu-se um plano de gestão dos riscos (PGR). De acordo com este plano, cabe ao titular da AIM efetuar as atividades de farmacovigilância que estão detalhadas tanto no Plano de Farmacovigilância como no Plano de Acompanhamento da Eficácia (EMA, 2012).

Este PGR deve ser atualizado sempre que é recebida uma nova informação com eventual impacto nas especificações de segurança no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco em vigor; sempre que a Agência Europeia de Medicamentos o solicite e num período de 60 dias após ser atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco) (EMA, 2012).

3. MACI®

O MACI® é um medicamento de terapia avançada, designado de produto de engenharia de tecidos, por conter células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação de forma a serem usados na reconstituição, regeneração ou substituição de um tecido, de acordo com a definição que consta da alínea b), n.º 1, art. 2º do Regulamento MTA.

Desde 1998 que o MACI® era comercializado em alguns países da União Europeia, através de procedimentos nacionais. Em consequência desse facto, a EMA avaliou o medicamento, no cumprimento dos regulamentos em matéria de terapias avançadas e concedeu a autorização de comercialização em todo o espaço da União em 2013 (EMA, 2013b).

Foi autorizado para comercialização na UE em 27/06/2013, sujeito a monitorização adicional, por forma a permitir, rapidamente, identificar informações relacionadas com a segurança (EMA, 2013b; EMA, 2013d).

Atualmente, a comercialização do MACI® está suspensa, por recomendação do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, devido ao encerramento das instalações de fabrico do mesmo na UE (EMA, 2014b).

i. Mecanismo de ação

A substância ativa do MACI® é constituída por células da cartilagem do doente a tratar, que serão implantadas na zona afectada.

Trata-se de um implante que contém cultura de condrócitos autólogos caracterizados, aplicados numa matriz. Cada matriz consiste em condrócitos autólogos viáveis caracterizados, que são expandidos *ex vivo* e expressam genes marcadores específicos dos condrócitos. São, posteriormente, cultivados numa membrana de colagénio tipo I/III de origem suína com marcação CE. Esta membrana tem cerca de 14,5 cm² e uma densidade compreendida entre 500 000 e 1 000 000 de células por cm², que será cortada pelo cirurgião que precederá à sua implantação, em função da dimensão e da forma da lesão (EMA, 2013d).

Este implante é usado na reparação de lesões da cartilagem nas extremidades ósseas da articulação do joelho, preenchendo os espaços onde a cartilagem do doente se encontra comprometida (EMA, 2013b).

Depois de colhida a amostra de células da cartilagem do doente, ela é expandida em laboratório. As células são colocadas numa membrana de colagénio e, cerca de 6 semanas depois, essa membrana será moldada pelo cirurgião, para que se ajuste à zona sujeita a tratamento (EMA, 2013d).

Este medicamento destina-se a doentes adultos sintomáticos (que apresentam dor e dificuldade na movimentação do joelho) (EMA, 2013d).

ii. Benefícios e Riscos

Para se perceber quais os benefícios do MACI®, este foi comparado ao procedimento cirúrgico que se usa habitualmente no tratamento das lesões da cartilagem – a cirurgia de microfractura. A comparação teve em conta, sobretudo, as melhorias apresentadas ao nível da dor e do funcionamento do joelho (EMA, 2013b).

Submeteram-se a um estudo 144 adultos, esqueleticamente maduros, que observavam lesões da cartilagem com uma área compreendida entre 3 e 20 cm² e utilizou-se a escala KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) por forma a medir as

características que se pretendia comparar - dor e funcionamento do joelho. Esta escala considera que o 0 corresponde a problemas extremos e que o 100 corresponde a ausência de problemas. Dois anos após a intervenção com MACI®, os doentes atribuem uma pontuação média de 82, no que respeita à dor e de 61 quanto ao funcionamento do joelho. Por seu turno, os doentes tratados com a microfractura atribuem 71 e 49, respectivamente (EMA, 2013b).

O crescimento excessivo da cartilagem e o descolamento do implante podem ocorrer em 1 a 10 doentes, em cada 1000 tratados com MACI®. Outros riscos considerados importantes resultam da própria intervenção cirúrgica: infeção, inflamação, artrofibrose (tecido cicatricial nas articulações), episódios tromboembólicos ou hemartrose (sangue nas articulações) (EMA, 2013b).

O medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes, produtos suínos ou componentes vestigiais resultantes de contaminação por “carry over”, no decurso do fabrico do MACI®, onde se inclui a gentamicina e o soro bovino. Está também contraindicado quando se observe osteoartrite grave do joelho, artrite inflamatória ou coagulopatias congénitas não corrigidas e em doentes cuja placa de crescimento epifisário femoral não esteja completamente fechada (EMA, 2013d).

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) considerou que o estudo principal demonstrou uma eficácia superior do MACI®, em relação à cirurgia de microfractura, no tratamento das lesões da cartilagem do joelho. Concomitantemente, os doentes tratados com MACI® apresentam menos efeitos secundários que os doentes que foram tratados com recurso à cirurgia de microfractura. Assim, o CHMP concluiu que os benefícios do MACI® são superiores aos riscos associados e recomendou a sua aprovação para comercialização no espaço da UE (EMA, 2013b).

Por se tratar de um medicamento de terapia avançada, o MACI® foi avaliado pelo Comité para as Terapias Avançadas (CAT) e a recomendação do CHMP tem por base a avaliação feita a montante pelo CAT.

iii. Suspensão da utilização

Em 5 de setembro de 2014, a Vericel Denmark ApS, titular de autorização de introdução no mercado do medicamento MACI®, encerrou as instalações de fabrico do medicamento na UE (Dinamarca) (EMA, 2014b).

Na sequência deste encerramento, e no cumprimento do disposto no art. 118º da Diretiva 2001/83/CE, que dispõe que a autorização de introdução no mercado deve ser suspensa sempre que se verifique uma das exigências previstas no art. 41º (entre as quais consta a necessidade de um local de fabrico), iniciou-se um processo de revisão, solicitado pela Comissão Europeia, em 10 de setembro de 2014 (nos termos do art. 20º do Regulamento (CE) n.º 724/2014) por forma a determinar pela suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado do MACI®. O CHMP adoptou um parecer final a 25 de setembro de 2014 e recomendou a suspensão da autorização de introdução no mercado do MACI até que se registre novo local de fabrico certificado na UE (EMA, 2014b).

Este parecer teve por base o parecer provisório do CAT e foi enviado à Comissão Europeia que, por sua vez, emitiu decisão final, juridicamente vinculativa, em 19 de setembro de 2014 (EMA, 2014b).

Para que se verifique o levantamento da suspensão da autorização de fabrico, o titular de AIM terá de apresentar o registo de instalações de fabrico autorizadas da substância activa, produto acabado e libertação do lote (EMA, 2014a).

4. Provenge®

Medicamento de terapia avançada, designado medicamento de terapia com células somáticas. É um tipo de medicamento que contém células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação por forma a poderem ser usados para tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença (EMA, 2013c).

O Provenge® é usado no tratamento do cancro da próstata, metastizado e resistente à castração, em homens adultos, que apresentem poucos sintomas (não visceral), quando o tratamento com quimioterapia ainda não se considera adequado (EMA, 2013c).

Apresenta-se sob a forma de dispersão líquida para perfusão (via intravenosa) (EMA, 2013a).

i. Mecanismo de ação

Como supra referido, medicamento consiste numa dispersão líquida para perfusão que contém células mononucleares autólogas, do sangue periférico, ativadas com PAP-GM-CSF (fator estimulante de colónias de macrófagos e granulócitos ligados à fosfatase ácida prostática), incluindo, no mínimo, 50×10^6 células $CD54^+$ autólogas (do doente a tratar) (EMA, 2013e).

O tratamento consiste numa estimulação do sistema imunitário, por forma a combater as células cancerígenas, ou seja, trata-se de imunoterapia (EMA, 2013e).

As células imunitárias são recolhidas do doente através de um procedimento designado de leucoferese. Uma vez recolhidas, *ex vivo*, são misturadas com uma proteína de fusão (fosfatase ácida prostática – PAP), ligada ao factor estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). A PAP está presente na maioria das células do cancro da próstata e o GM-CSF activa as células imunitárias (EMA, 2013e).

Na perfusão, as células imunitárias vão estimular a resposta imunitária contra a PAP e, dessa forma, leva o sistema imune a atacar, matando, as células do cancro da próstata que contêm PAP (EMA, 2013c).

ii. Benefícios e riscos

O tratamento com Provenge® demonstrou uma melhoria na sobrevivência global dos doentes com este tipo de cancro da próstata (metastizado e resistente à castração), quando comparado com um placebo. O estudo principal contou com 512 doentes, sendo a sobrevivência global média dos doentes que receberam o Provenge de 25, 8 meses, ao passo que a dos doentes que receberam placebo foi de 21,7 meses (EMA, 2013c).

Os efeitos secundários mais comuns (verificados em 1 em cada 10 doentes), associados ao tratamento com Provenge®, são: arrepios, pirexia, artralgia, náuseas, fadiga, dor de cabeça e vômitos. Os efeitos secundários mais graves compreendem reações graves e agudas à perfusão, infeção grave (sepsis de cateter e bacteremia estafilocócica), enfarte do miocárdio e eventos cerebrovasculares (EMA, 2013e).

Em ensaios clínicos controlados, cerca de 23,8% do doentes que fizeram tratamento com Provenge, necessitaram de opioides devido a reações à perfusão (no dia da perfusão) (EMA, 2013e).

A utilização concomitante de agentes imunossupressores deve evitar-se durante o tratamento com o Provenge, uma vez que pode alterar a sua eficácia e/ou segurança (EMA, 2013e).

O CHMP considerou que os benefícios do medicamento eram superiores aos riscos que lhe estão associados e recomendou a sua aprovação para utilização no espaço da UE. O comité concluiu que a melhoria da sobrevivência global, verificada com o medicamento, é de grande importância para os doentes. De um modo geral, no que à segurança diz respeito, o Provenge foi considerado bem tolerado pelos doentes (EMA, 2013c).

Os riscos associados são controlados e passíveis de serem minimizados (EMA, 2013c).

iii. Retirada da autorização de comercialização

A pedido do titular da autorização de introdução no mercado do Provenge® – Dendreon UK Ltd. – a Comissão Europeia decidiu retirar a autorização de comercialização do medicamento, no espaço da União, em 6 de maio de 2015 (EMA, 2015e).

A Dendreon UK Ltd. notificou a Comissão Europeia da decisão de suspensão permanente da comercialização do medicamento alegando, para o efeito, razões comerciais (EMA, 2015e).

A autorização de comercialização estava válida desde 6 de setembro de 2013 e havia sido passada por 5 anos (EMA, 2015e).

5. Holoclar ®

Medicamento de terapia avançada, denominado produto de engenharia de tecidos, autorizado a 17/02/2015 para comercialização na UE (EMA, 2016f).

Foi designado medicamento órfão – medicamento utilizado em doenças raras – em 7 de novembro de 2008 (EMA, 2015g).

Trata-se de um tratamento com células estaminais, com vista à substituição de células danificadas à superfície da córnea (epitélio). Destina-se a doentes adultos, portadores de deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas, causadas por queimaduras. Doentes com esta patologia não dispõem de células estaminais límbicas em quantidade suficiente para restabelecer as células exteriores da córnea, quando danificadas ou envelhecidas (EMA, 2015g).

i. Mecanismo de ação

O Holoclar® procede à substituição do epitélio corneano e das células estaminais límbicas em pacientes cujo limbo haja sido destruído por queimaduras oculares. No processo de reparação da córnea, as células estaminais que são administradas vão multiplicar-se de forma parcial, diferenciar-se e migrar por forma a regenerar o epitélio corneano e vão manter uma reserva de células estaminais que poderão regenera-lo continuamente (EMA, 2015b).

Para produzir o medicamento, é necessário realizar uma biópsia de cerca de 1-2 mm² de limbo não danificado do doente. De seguida, institui-se um regime de antibioterapia profilática e, depois de expandidas as células estaminais, procede-se à sua implantação (EMA, 2015g).

ii. Benefícios e Riscos

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) considerou graves as patologias a tratar com o Holoclar® (deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas, tendo como causa queimaduras), que pode resultar na afectação considerável e/ou irremediável da visão. Um ano após a implantação do medicamento, 72% dos doentes estudados foram considerados como tendo implantes bem sucedidos, com a superfície da córnea estável e pouca ou nenhuma proliferação de vasos sanguíneos (característica da doença). Verificaram-se melhorias ao nível da dor, inflamação e qualidade da visão (EMA, 2015b).

Considerou, ainda, que os efeitos secundários do tratamento são controláveis. Assim, o CHMP recomendou a aprovação do Holoclar por considerar os benefício francamente superiores aos riscos (EMA, 2015g).

Contudo, a autorização concedida é uma autorização condicional (EMA, 2015b).

O efeito secundário mais frequente é a blefarite (inflamação da pálpebra). Mas verifica-se ainda um conjunto de outras afeções oculares, que constituem reações adversas frequentes: queratite ulcerativa, dor ocular, hemorragia conjuntival, anomalia do epitélio corneano, glaucoma/tensão intraocular aumentada e hemorragia ocular (EMA, 2015g).

6. Imlygic®

O Imlygic® é um medicamento de terapia avançada, designado de medicamento de terapia genética, autorizado para comercialização na UE em 16 de dezembro de 2015, sob monitorização adicional (EMA, 2015d).

Trata-se de um medicamento usado no tratamento do melanoma, em adultos, com metástases (Estadio IIIB, IIIC e IVM1a), que não pulmonares, cerebrais, ósseas ou outras viscerais, e cuja intervenção cirúrgica para remoção não se aplica (EMA, 2015c).

Está disponível na forma de solução injetável, em duas dosagens diferentes (Imlygic 10⁶ unidades formadoras de placas (UFP)/mL solução injetável, para a dose inicial e Imlygic 10⁸ unidades formadoras de placas (UFP)/mL solução injetável, para as doses seguintes) (EMA, 2016h).

i. Mecanismo de ação

O medicamento apresenta-se sob a forma de solução injetável e a substância activa é o talimogene laherparepvec – vírus herpes simplex do tipo 1 (HSV-1) – atenuado, que resulta da deleção funcional de dois genes (ICP34.5 e ICP47) e da inserção de uma sequência codificada para o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (EMA, 2015c; EMA, 2016h).

A produção do vírus é feita em células Vero e utiliza tecnologia recombinante (EMA, 2016h).

O Imlygic® é uma imunoterapêutica oncolítica, que provém do HSV-1. A modificação do talimogene laherparepvec visa melhorar a sua replicação dentro dos tumores e produzir a imunoglobulina humana estimuladora do GM-CSF, que vai estimular o sistema imunitário do doente a reconhecer e combater as células tumorais. Assim, o objectivo é provocar a morte das células do melanoma e a libertação de antígenos derivados do tumor (EMA, 2016h).

Os tumores apresentam susceptibilidade a lesão e morte celular aos vírus HSV-1, com deleção do gene ICP34.5. Por outro lado, a deleção do ICP47 faz aumentar a expressão do gene HSV US11 e, portanto, melhora a replicação do vírus dentro das células tumorais e evita a subregulação das moléculas de apresentação de antígenos (EMA, 2016h).

O Imlygic® é injetado nas lesões cutâneas e/ou nodulares visíveis, palpáveis ou detectáveis através de ecografia (EMA, 2015c).

ii. Esquema posológico e doses

O tratamento inicial faz-se administrando a dosagem mais baixa, ou seja, de 10^6 UFP/mL. As doses seguintes já observarão uma concentração de 10^8 UFP/mL. A primeira administração, nesta concentração, é feita 3 semanas após a dose inicial e depois, a cada duas semanas, por um período mínimo de 6 meses (EMA, 2016h).

Tabela 3: Esquema posológico do Imlygic®

Tratamento	Intervalo	Concentração das doses	Tipo de lesões
Inicial	-	10 ⁶ UFP/mL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administração intralesional na(s) lesão(ões) de maior dimensão. ➤ Administrar nas restantes lesões, em função do tamanho, até observar o volume máximo (4 mL).
Segundo	3 semanas	10 ⁸ UFP/mL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administrar em lesões que surgiram após o primeiro tratamento. ➤ Administrar nas restantes lesões, priorizando por tamanho, até ao volume máximo (4 mL).
Tratamentos seguintes	a cada 2 semanas	10 ⁸ UFP/mL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administrar primeiro em novas lesões (que possam ter surgido desde o tratamento anterior). ➤ Administrar nas restantes lesões, priorizando por tamanho, até ao volume máximo (4 mL).

A determinação do volume da dose de Imlygic® faz-se tendo por base o tamanho da lesão (valores tabelados no RCM).

iii. Benefícios e riscos

O estudo principal do Imlygic® compreendeu um total de 436 doentes, diagnosticados com melanoma metastizado (exceto ossos e cérebro), inoperável. A duração do estudo foi de 24 meses e comparou o Imlygic, em monoterapia, com o GM-CSF por injeção subcutânea (EMA, 2016h).

Os doentes foram tratados por um período mínimo de 6 meses, por forma a observar efeitos antitumorais imunomediados e foi mantido independentemente do tamanho das lesões e desenvolvimento de novas, a menos que o investigador considerasse que a interrupção do tratamento era o melhor para o doente, ou que este desenvolvesse toxicidade intolerável (EMA, 2016h).

A proporção de doentes que respondeu ao tratamento com o Imlygic foi o principal parâmetro de eficácia. Nestes doentes, observou-se uma resposta ao medicamento de, pelo menos, 6 meses até que o seu estado de saúde se agravasse ou se tivesse por necessária terapêutica alternativa. Para tal, definiu-se como resposta ao tratamento uma diminuição de pelo menos 50% dos sinais do tumor (EMA, 2015c; EMA, 2016h).

De entre os doentes em estudo que não observaram metástases nos pulmões ou outros órgãos internos, os que receberam tratamento com Imlygic e apresentaram resposta ao tratamento foram 25%, e apenas 1% de entre os doentes que receberam tratamento com GM-CSF (EMA, 2015c).

No que respeita às reações adversas, as mais frequentes (que podem ocorrer em mais de 1 em cada 4 pessoas) foram fadiga, arrepios, pirexia, náuseas, estado gripal e dor no local de injeção. Contudo, a maioria destas reações adversas (98%) foram consideradas de gravidade ligeira ou moderada (EMA, 2016h).

O Imlygic® está contraindicado em doentes gravemente imunocomprometidos, uma vez que o vírus pode reativar-se e a infeção herpética pode propagar-se a outras partes do organismo (EMA, 2016h).

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano considerou o Imlygic uma terapêutica importante e inovadora, sobretudo graças ao seu mecanismo de ação. Os doentes tratados com este medicamento observaram uma redução prolongada dos tumores, apesar de ainda não se saber se esta redução se traduz no aumento da sobrevivência. O medicamento foi considerado relativamente bem tolerado, no que à segurança diz respeito e, neste sentido, o CHMP recomendou a sua aprovação para comercialização no espaço da UE, já que os benefícios se consideram superiores aos riscos (EMA, 2015c).

7. Strimvelis®

O Strimvelis® é um tipo de medicamento de terapia avançada, designado de medicamento de terapia genética e é usado no tratamento da imunodeficiência grave, por deficiência da adenosina desaminase (ADA-SCID), quando não é possível o transplante de medula (inexistência de dador familiar com células estaminais compatíveis com o antígeno leucocitário humano (HLA)) (EMA, 2016c).

Trata-se de uma doença hereditária rara, em que se verifica uma mutação no gene que produz a enzima ADA. Esta enzima é essencial à manutenção de linfócitos sãos. Doentes com esta patologia raramente sobrevivem mais de 2 anos (EMA, 2016i).

Por ser uma doença rara, o Strimvelis foi considerado medicamento órfão em 26 de agosto de 2005 (EMA, 2016c).

Obteve autorização de comercialização no espaço da UE a 26 de maio de 2016 (EMA, 2016k).

i. Mecanismo de ação

O Strimvelis® é composto por “uma fração celular autóloga enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da ADA humana.” (EMA, 2016c; EMA, 2016k).

É colhida uma amostra de medula óssea do doente para a preparação do medicamento. As células CD34⁺ são extraídas da amostra e é inserido um gene para a produção de ADA. A inserção deste gene faz-se com recurso a um retrovírus, alterado geneticamente por forma a não causar patologia e a transportar o gene para o interior das células (EMA, 2016c; EMA, 2016i).

O medicamento encontra-se na forma de dispersão para perfusão (1-10 milhões de células CD34⁺/mL) e é administrado por via intravenosa (EMA, 2016i).

Na preparação do tratamento, o médico recolhe duas amostras de células estaminais da medula óssea do doente, respetivamente:

- 1- **Amostra de reserva:** é recolhida com uma antecedência mínima de 3 semanas e armazenada para administrar ao doente, em substituição do Strimvelis caso ele não possa ser administrado ou não funcione.
- 2- **Amostra de tratamento:** recolhida 4 a 5 dias antes do tratamento e é usada na preparação do mesmo, através da inserção do gene.

No terceiro e segundo dias antes do tratamento, administra-se um medicamento (bussulfano) para preparar a medula óssea do doente, eliminando as células anómalas, num total de 8 doses (EMA, 2016c; EMA, 2016i).

Cerca de meia hora antes da administração do Strimvelis® é administrado um anti-histamínico ao doente para diminuir as probabilidades de reação à perfusão. Por fim, procede-se ao tratamento propriamente dito, administrando o Strimvelis, gota-a-gota, durante cerca de 20 minutos (EMA, 2016i).

ii. Benefícios e riscos

O estudo principal do Strimvelis® incluiu 12 doentes com ADA-SCID, com idades entre os 6 meses e os 6 anos, sem qualquer dador de células estaminais compatíveis para realização do transplante (EMA, 2016i).

Após 3 anos, os doentes tratados com Strimvelis® continuavam vivos e a taxa de infeções graves havia diminuído ao longo do tempo (EMA, 2016i).

Os efeitos secundários mais frequentemente assinalados (afectando mais de 1 em cada 10 pessoas) são a rinite alérgica, asma, dermatite atópica e hipotireoidismo. A hipertensão, anemia e o aumento das enzimas hepáticas, também muito frequentemente observados, podem estar relacionados com o bussulfano e não com o Strimvelis (EMA, 2016c; EMA, 2016i).

O tratamento está contraindicado em doentes com história atual ou antecedentes de leucemia ou mielodisplasia, no caso de hipersensibilidade a qualquer dos excipientes do medicamento, doentes com teste positivo ao vírus da imunodeficiência humana (VIH) e/ou doentes que já tenham feito terapia genética (EMA, 2016i).

O CHMP recomendou a aprovação do Strimvelis® para comercialização na EU, considerando que este oferece uma “(...)oportunidade de cura(...)”. Assim, apesar do risco de cancro, que poderá advir de alterações ao material genético utilizado, bem como o risco de desenvolvimento de doença autoimune, os estudos demonstram que o medicamento revela ser eficaz na melhoria da sobrevivência dos doentes com ADA-SCID (EMA, 2016c).

8. Zalmoxis®

O Zalmoxis® é um medicamento de terapia avançada, designado de medicamento de terapia com células somáticas, aprovado para comercialização no espaço da UE a 18 de agosto de 2016 (EMA, 2016l).

Está indicado como tratamento adjuvante em doentes adultos, transplantados com células estaminais hematopoiéticas de dador com correspondência parcial – transplante haploidêntico (EMA, 2016d).

Apresenta-se sob a forma de dispersão para perfusão ($5-20 \times 10^6$ células/ml) (EMA, 2016j).

Substância activa: Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2) (EMA, 2016d).

i. Mecanismo de ação

De acordo com resumo de característica do medicamento (EMA, 2016j):

“O mecanismo de ação primário de Zalmoxis® assenta na sua capacidade para formar um enxerto e estimular a reconstituição imunológica. Zalmoxis® é constituído por linfócitos T do dador geneticamente modificados para expressar a HSVTK Mut2, como gene suicida. Tal permite a morte seletiva de células divisoras após a administração do pró-fármaco GCV, que é enzimaticamente fosforilado num trifosfato ativo análogo pela HSV-TK. O GCV trifosfato inibe competitivamente a incorporação da deoxiguanosina trifosfato (dGTP) no ADN em elongação, matando assim as células em proliferação.

Caso ocorra GvHD, será administrado GCV/VCV. Os linfócitos T transduzidos ativados que estão a causar a GvHD devem converter o GCV para a sua forma tóxica e induzir assim a apoptose. Esta estratégia permite visar diretamente os linfócitos T que estão a iniciar a resposta de GvHD.”

Para produzir o medicamento, separam-se as células T do dador de HSCT, que serão geneticamente modificadas por forma a incluir um gene “suicida” (HSV-TK Mut2). O objectivo é reconstituir o sistema imunitário do doente, após um transplante, aumentando a sua resistência face a infeções (EMA, 2016d).

A administração do medicamento é feita 21 a 49 dias após o transplante, caso este não tenha restaurado o sistema imunitário do doente e o doente não tiver desenvolvido doença de enxerto contra hospedeiro, ou seja, se o organismo não estiver a ser alvo de ataque por parte das células transplantadas (EMA, 2016j).

A administração é feita por perfusão, numa dose mensal relacionada com o peso corporal do doente, até quatro meses (EMA, 2016j).

ii. Benefícios e riscos

O estudo principal, na investigação do Zalmoxis®, contou com 30 doentes que haviam, recebido um HSCT haploidêntico para cancros do sangue considerados graves. Nesse estudo, não se comparou o Zalmoxis® com qualquer outro tratamento (EMA, 2016j).

Vinte e três dos doentes em estudo viram restaurados os seus sistemas imunitários, e dez desenvolveram doença do enxerto contra hospedeiro. Contudo, uma vez administrado ganciclovir ou valganciclovir, todos eles recuperaram (EMA, 2016a; EMA, 2016j).

O efeito secundário mais frequentemente observado (mais de 1 em 10 pessoas) foi a doença aguda de enxerto contra hospedeiro (GvHD). No entanto, como já foi mencionado, pode ser tratada com a administração de ganciclovir ou valganciclovir (EMA, 2016j).

O Zalmoxis® está contraindicado em doentes cujo sistema imunitário haja sido restaurado e em doentes que apresentem GvHD que exija tratamento imunossupressor sistémico (EMA, 2016j).

Por se ter demonstrado que o Zalmoxis® ajuda a reconstituir o sistema imunitário de doentes que receberam HSCT haploidênticos e por se considerar que esses doentes possuem opções terapêuticas limitadas e um prognóstico pouco favorável, o CHMP recomendou a sua aprovação para comercialização na UE (EMA, 2016d).

Foi concedida uma autorização condicional, pelo que a empresa que detém a autorização de comercialização deve fornecer dados adicionais sobre o medicamento, nomeadamente os resultados de um estudo em curso, em doentes de alto risco com leucemia aguda. Esse estudo compara HSCT haploidênticos com tratamento adjuvante com Zalmoxis®, com HSCT haploidênticos contendo células T tratados posteriormente com ciclofosfamida e com HSCT haploidênticos sem células T (EMA, 2016d; EMA, 2016l).

VII. Conclusão

A presente dissertação teve por objectivo traçar o panorama atual das terapêuticas avançadas, observando os avanços que têm sido feitos nesta matéria, bem como a apresentação dos mais relevantes documentos legais europeus, surgidos do esforço de uniformização de procedimentos no espaço da União Europeia e da adaptação do sistema legislativo à natureza específica deste tipo de produtos.

As empresas que desenvolvem os medicamentos de terapia avançada passaram a ter disponível um enquadramento legal que define cada uma das terapêuticas e as orienta nas diversas fases do processo de desenvolvimento. Contam ainda com serviços de consultoria (EMA) e incentivos ao desenvolvimento de ATMPs.

O apoio aos operadores envolvidos no desenvolvimento deste tipo de medicamentos tem como intenção fazer aumentar a disponibilidade destas terapias aos doentes, fornecer-lhes garantias de segurança e criar um clima de estabilidade.

O surgimento do “Regulamento MTA” veio obviar a falta de um quadro regulamentar claro e uniforme que proporcionava a existência de um mercado absolutamente heterogéneo. Esta heterogeneidade dificultava o lançamento de ATMPs em alguns países da UE, em virtude dos elevados níveis de investimento necessários ao seu desenvolvimento.

A investigação deste tipo de produtos é feita, maioritariamente, por pequenas empresas e entidades sem fins lucrativos (como hospitais e universidades). As grandes empresas do sector farmacêutico consubstanciam menos de 2% do total de promotores, e a isso se deve, em grande medida, a incerteza da rentabilidade do investimento.

O caminho que dista da fase de investigação até à disponibilização dos medicamentos no mercado, é ínvio e poucos são os que o concluem com sucesso. Além disso, as

características específicas destes medicamentos – como a variabilidade dos materiais de base, o curto prazo de validade, a impossibilidade de, muitas vezes, se realizarem ensaios clínicos controlados e aleatórios, ou porque exigem procedimentos cirúrgicos ou porque não existe qualquer alternativa terapêutica, colocam grandes desafios aos investigadores.

Além da regulamentação de procedimentos relativos ao desenvolvimento das terapias avançadas, o Regulamento MTA permitiu ainda a criação de um quadro comunitário comum para a avaliação dessas mesmas. Com a criação do CAT, no seio da EMA, veio proporcionar o apoio científico necessário aos promotores de ATMPs, quer no âmbito da avaliação científica, quer na projeção da farmacovigilância e gestão do risco, quer ainda na avaliação dos pedidos de certificação de qualidade e dados não clínicos para as PME. Antes de qualquer outro objectivo, a uniformização dos procedimentos visou a protecção dos doentes face a tratamentos sem base científica sólida. É preciso garantir a segurança e a eficácia dos ATMPs, mas também que estes cheguem a um número de doentes cada vez maior.

Contudo, é necessário fazer um balanço em relação ao peso dos requisitos impostos aos promotores destes medicamentos. Não perder nunca de vista a prossecução do objectivo que é a protecção da saúde pública mas, por outro lado, garantir a agilização dos procedimentos por forma a que não sejam, eles mesmos, impeditivos do aparecimento de terapêuticas inovadoras.

Por se tratar de uma área relativamente recente e ainda pouco explorada, traz consigo um conjunto importante de dúvidas e receios, mas também esperança. Podemos estar perante respostas terapêuticas válidas para necessidades médicas que se encontram por satisfazer.

VIII. Bibliografia

CAT. (2008). Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500126836>. [**Consultado em 23/08/2016**].

CAT. (2009). Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products (EMA/CAT/573420/2009).

CAT. (2011). Reflection paper on stem cell-based medicinal products [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf>. [**Consultado em 25/06/2016**].

CAT. (2013). Guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf>. [**Consultado em 04/05/2016**].

CAT. (2014). Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/doc/en_GB/document_library/scientific_guideline/2015/05/WC500187020.pdf>. [**Consultado em 03/08/2016**].

CHMP. (2008). Guideline on human cell-based medicinal products [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf>. [**Consultado em 15/05/2016**].

CHMP. (2009). Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003964.pdf>. [**Consultado em 17/06/2016**].

Comissão Europeia. (2003a). Directiva 2003/63/CE da Comissão, de 25 de junho de 2003.

Comissão Europeia. (2003b). Directiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003.

Comissão Europeia. (2005). Directiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de abril de 2005.

Comissão Europeia. (2009a). Directiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009.

Comissão Europeia. (2009b). Regulamento (CE) 668/2009 da Comissão, de 24 de julho de 2009.

Comissão Europeia. (2014). Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho, em conformidade com o artigo 25.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014_atmp/atmp_pt.pdf>. [**Consultado em 12/09/2016**].

Conselho. (1990). Directiva 90/385/CEE, de 20 de junho de 1990.

Conselho. (1993). Directiva 93/42/CEE, de 14 de junho de 1993.

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto de 2006.

Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro de 2013.

EMA. (2006). Guideline on non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products [Em linha]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000400.jsp>. [Consultado em 06/07/2016].

EMA. (2009). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000878/WC500026031.pdf>. [Consultado em 04/06/2016].

EMA. (2010). Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells [Em linha]. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/04/WC500089472.pdf>. [Consultado em 10/07/2016].

EMA. (2012). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002145/WC500135472.pdf>. [Consultado em 17/05/2016].

EMA.(2013a). EPAR – All authorised presentations, Provenge [Em linha]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002513/WC500151100.pdf> [Consultado em 12/09/2016].

EMA. (2013b). European public assessment report for MACI [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002522/WC500145889.pdf>. [**Consultado em** 04/06/2016].

EMA. (2013c). European public assessment report for Provenge [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf>. [**Consultado em** 02/09/2016].

EMA. (2013d). Resumo das características do medicamento. MACI [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002522/WC500145886.pdf>. [**Consultado em** 04/06/2016].

EMA. (2013e). Resumo das características do medicamento. Provenge [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf>. [**Consultado em** 02/09/2016].

EMA. (2014a). Condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Maci_20/WC500179150.pdf>. [**Consultado em** 10/07/2016].

EMA. (2014b). Encerramento das instalações de fabrico do MACI na UE [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Maci_20/WC500173680.pdf>. [**Consultado em** 10/07/2016].

EMA. (2014c). European public assessment report for ChondroCelect [**Em linha**].

Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000878/WC500026033.pdf> [**Consultado em 12/06/2016**].

EMA. (2015a). European public assessment report for Glybera [**Em linha**].

Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf>. [**Consultado em 18/05/2016**].

EMA. (2015b). European public assessment report for Holoclar [**Em linha**].

Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002450/WC500183406.pdf> . [**Consultado Em 22/09/2016**].

EMA. (2015c). European public assessment report for Imglycic [**Em linha**].

Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002771/WC500201080.pdf>. [**Consultado Em 19/09/2016**].

EMA. (2015d). Imlycic marketing authorisation [**Em linha**].

Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002771/human_med_001941.jsp&mid=WC0b01ac058001d124> . [**Consultado em 19/09/2016**].

EMA. (2015e). Public Statement: Provenge Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [**Em linha**].

Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2015/05/WC500186950.pdf>. [**Consultado em 22/06/2016**].

EMA. (2015f). Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products [**Em linha**]. **Disponível em:**

<http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf>. [**Consultado em 03/07/2016**].

EMA. (2015g). Resumo de características do medicamento Holoclar [**Em linha**]. **Disponível em:**

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002450/WC500183404.pdf>. [**Consultado em 22/09/2016**].

EMA. (2016a). Assessment report for Zalmoxis [**Em linha**]. **Disponível em:**

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf>. [**Consultado em 06/10/2016**].

EMA. (2016b). ChondroCelect marketing authorisation [**Em linha**]. **Disponível em:**

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000878/human_med_000698.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.[**Consultado em 04/06/2016**].

EMA. (2016c). European public assessment report for Strimvelis [**Em linha**].

Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003854/WC500208202.pdf>. [**Consultado em 24/09/2016**].

EMA. (2016d). European public assessment report for Zalmoxis [**Em linha**].

Disponível

em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-

[_Summary_for_the_public/human/002801/WC500212516.pdf](#)>. [**Consultado em** 05/10/2016].

EMA. (2016e). Glybera marketing authorisation [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124> [**Consultado em** 15/05/2016].

EMA. (2016f). Holoclar marketing authorisation [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002450/human_med_001844.jsp&mid=WC0b01ac058001d124> [**Consultado em** 23/09/2016].

EMA. (2016g). Public Statement: Withdrawal of the marketing authorization in the European Union [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/08/WC500211564.pdf> [**Consultado em** 12/09/2016].

EMA. (2016h). Resumo das características do medicamento Imlygic [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002771/WC500201079.pdf>. [**Consultado em** 19/09/2016].

EMA. (2016i). Resumo das características do medicamento Strimvelis [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003854/WC500208199.pdf>. [**Consultado em** 25/09/2016].

EMA. (2016j). Resumo das características do medicamento Zalmoxis [**Em linha**]. **Disponível em:**

<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf>. [**Consultado em** 06/10/2016].

EMA. (2016k). Strimvelis marketing authorisation [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003854/human_med_001985.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. [**Consultado em** 24/09/2016].

EMA. (2016l). Zalmoxis marketing authorisation [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002801/human_med_002016.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. [**Consultado em** 05/10/2016].

Parlamento Europeu (1995). Directiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de outubro de 1995.

Parlamento Europeu (2001a). Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001

Parlamento Europeu (2001b). Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001.

Parlamento Europeu (2002). Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro de 2002.

Parlamento Europeu. (2004a). Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004.

Parlamento Europeu (2004b). Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004

Parlamento Europeu (2006). Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006

Parlamento Europeu (2007). Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007

Pearce, K. F. *et alii* (2014). Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*, 16, pp. 289-297.

Portaria n.o 138/2014, de 7 de Julho.

UniQure. (2016). Glybera overview [**Em linha**]. **Disponível em:** <<http://www.uniqure.com/pipeline/glybera.html>>. [**Consultado em** 11/06/2016].