

Hugo Miguel dos Santos Branco

Realidade dos medicamentos órfãos na União Europeia

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Hugo Miguel dos Santos Branco

Realidade dos medicamentos órfãos na União Europeia

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Hugo Miguel dos Santos Branco

Realidade dos medicamentos órfãos na União Europeia

Atesto a originalidade do trabalho:

(Hugo Miguel dos Santos Branco)

Orientador:

Prof. Doutor Pedro Barata

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

Resumo

Seguindo o exemplo de outros países, no ano de 2000, a União europeia introduziu legislação relativa aos medicamentos órfãos. Esta medida foi efectuada com o intuito de estimular o desenvolvimento de medicamentos direccionados para as doenças raras, que, até então haviam sido negligenciadas.

O presente trabalho pretende fornecer uma visão global da situação dos medicamentos órfãos na União Europeia desde a implementação do quadro legislativo referente a estes medicamentos. Deste modo, são abordados alguns dos principais aspectos relacionados com os medicamentos órfãos, assim como algumas opiniões e reflexões de diferentes autores sobre a legislação e políticas implementadas. Por último, são demonstrados alguns dados de modo a serem obtidas algumas conclusões

Abstract

Following the example of other countries, in 2000 the European Union introduced legislation on orphan drugs. This measurement was performed in order to stimulate the development of drugs targeted for rare diseases, which until then had been neglected.

This work intended to provide an overview of the situation of orphan drugs in the EU since the implementation of the legislative framework related to these drugs. Thereby, are discussed some of the main aspects related to orphan drugs, as well as some opinions and thoughts of different authors on legislation and policies implemented. Finally, some data are shown in order to be obtained some findings.

Agradecimentos

Ao elaborar este trabalho quero prestar um agradecimento muito especial ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Barata, pela orientação apoio e confiança e aos meus familiares e amigos que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço também, à Universidade Fernando Pessoa e Professores que me acompanharam ao longo do percurso académico, transmitindo os seus conhecimentos com boa vontade e simpatia, que me possibilitaram finalizar o Curso de Ciências Farmacêuticas e adquirir aptidões para o futuro.

Índice

Índice de figuras	XI
Lista de siglas	XII
I. Introdução.....	1
II. Doenças raras	2
2.1. O que tem feito a União Europeia em relação às doenças raras	3
2.2. Dificuldades existentes em relação às doenças raras	3
III. Medicamentos órfãos.....	4
3.1. Legislação dos medicamentos órfãos na União Europeia	5
3.2. Competências do Comité dos Medicamentos Órfãos	6
3.3. Constituição do Comité dos Medicamentos Órfãos	6
3.4. Critérios para a designação de medicamento órfão	6
3.4.1. Cálculo da prevalência.....	7
3.4.2. Retorno insuficiente.....	9
3.4.3. Método satisfatório	9
3.4.4. Método inexistente	9
3.4.5. Benefício significativo.....	9
3.5. Procedimento para a obtenção da designação como medicamento órfão e sua retirada	10
3.6. Incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos.....	11
3.6.1. Exclusividade de mercado	12
3.6.2. Acesso directo ao procedimento centralizado	12
3.6.3. Assistência protocolar.....	13
3.6.4. Incentivos financeiros.....	13
3.6.5. Incentivos adicionais para micro, pequenas e médias empresas	14

3.6.6.	Financiamento de pesquisas pela União Europeia	14
3.6.7.	Incentivos nacionais	14
3.7.	Obtenção de autorização de comercialização para um medicamento órfão	14
3.8.	Autorização de introdução no mercado através do procedimento centralizado	15
3.8.1.	Pré-submissão	15
3.8.2.	Avaliação primária	16
3.8.3.	Avaliação secundária	16
3.8.4.	Autorização condicional de introdução no mercado	17
3.8.5.	Autorização concedida sob circunstâncias excepcionais.....	18
3.8.6.	Programas de uso compassivo	19
IV.	Grupo de peritos da Comissão Europeia em matéria de doenças raras	20
V.	Colaboração entre a Agência Europeia do Medicamento e a Food and Drug Administration.....	20
5.1.	Principais diferenças entre as políticas da Agência Europeia do Medicamento e da Food and Drug Administration.....	21
5.1.1.	Exclusividade de mercado	22
5.1.2.	Fundos para promover a investigação sobre os medicamentos órfãos	22
5.1.3.	Incentivos financeiros.....	23
5.1.4.	Ensaio em pequenas populações	23
VI.	Persistência das doenças raras	23
VII.	Questões a abordar no âmbito do desenvolvimento dos medicamentos órfãos ..	24
7.1.	Favorecimento de determinadas classes de doenças raras	24
7.2.	Dificuldades de acessibilidade devido a preços elevados.....	24
7.3.	Necessidade de abordagem transparente e baseada em evidências para a fixação de preços e reembolsos dos medicamentos órfãos.....	25

7.4.	Doenças raras sem tratamento, necessidade de melhores perfis de segurança e eficácia e alargamento de indicações dos medicamentos já existentes	26
7.5.	Efeitos imprevistos das políticas dos medicamentos órfãos	27
7.6.	Impacto orçamental.....	28
7.7.	Possíveis melhorias na regulamentação referente aos medicamentos órfãos ..	28
VIII.	Futuro das políticas da União Europeia relativamente às doenças raras e medicamentos órfãos	30
IX.	Estado geral dos medicamentos órfãos na União Europeia.....	30
X.	Conclusão	38
XI.	Bibliografia	40
XII.	Anexos.....	47

Índice de figuras

Figura 1: Pedidos apresentados e discutidos por ano para obtenção da designação órfã (2000-2014, julho).....	31
Figura 2: Estado dos pedidos para obtenção da designação órfã (2000-2014, julho). ...	32
Figura 3: Medicamentos órfãos na Europa, com designação órfã europeia e AIM* (*Autorização de comercialização da Comunidade Europeia no âmbito do procedimento centralizado) (2000-2014, julho).	32
Figura 4: Medicamentos destinados às doenças raras na Europa, com designação órfã e AIM, por categoria ATC (2000-2014, julho).	33
Figura 5: Medicamentos destinados a doenças raras na Europa, com AIM* sem designação de medicamento órfão na Europa (*Autorização de comercialização da Comunidade Europeia no âmbito do procedimento centralizado) (200-2014, julho). ...	34
Figura 6: Medicamentos destinados às doenças raras na Europa, com AIM sem designação órfã por classificação ATC (2000-2014, julho).....	35
Figura 7: Medicamentos designados como órfãos, indicados para as doenças raras que afectam crianças e adultos (2011-2013).	36
Figura 8: Tempo médio dos procedimentos para obtenção da designação órfã (2011-2013).....	36
Figura 9: Uso da contribuição especial da UE para os medicamentos órfãos (2013). ...	37

Lista de siglas

AIM: Autorização de introdução no mercado.

AIMs: Autorizações de introdução no mercado.

CHMP: Comité dos Medicamentos para Uso Humano.

CMO: Comité dos Medicamentos Órfãos.

EMA: Agência Europeia do Medicamento.

EUA: Estados Unidos da América.

EURORDIS: Organização Europeia para as Doenças Raras.

FDA: Food and Drug Administration.

PMEs: Micro, pequenas e médias empresas.

UE: União Europeia.

I. Introdução

A indústria farmacêutica, através do contínuo desenvolvimento de medicamentos e tecnologias de saúde, assume um papel fundamental para o acesso da população a melhores cuidados de saúde e, ao mesmo tempo, contribui de forma decisiva para o desenvolvimento científico e para a própria valorização da economia (Lopes, 2011). De facto, o avanço da ciência e tecnologia médica é cada vez mais rápido, novos e melhores fármacos surgem cada vez mais frequentemente, com possibilidades de cura antes impensáveis ou de melhorar significativamente a qualidade de vida do doente (Dantas e Silva, 2006).

O medicamento para a sociedade tem actualmente um valor evidente, traduzindo-se em numerosos benefícios, como uma vida de melhor qualidade e mais longa e conseqüentemente uma maior capacidade para exercer uma actividade profissional de maior duração, com benefícios para as pessoas, os países e a sociedade em geral. Além disso, reduz a necessidade de outros cuidados de saúde, por vezes mais invasivos e de longa duração (Lopes, 2011).

Apesar de todos estes ganhos, existe outro lado menos positivo e constantemente em discussão, ou seja, na área da saúde os interesses empresariais movem-se pela lógica económica do lucro e só depois para o atendimento das necessidades da saúde pública (Gadelha, 2006).

Não obstante todos estes progressos, existem no entanto, algumas doenças para as quais não há terapêutica adequada nem capacidade de diagnóstico ou prevenção, quer de doenças prevalentes e bem conhecidas, quer de uma série de doenças que afectam apenas um número restrito de doentes, designadas como doenças raras (Sepodes e Filipe, s.d.).

II. Doenças raras

As doenças raras caracterizam-se por uma baixa prevalência e um nível elevado de complexidade e são uma ameaça para a saúde dos cidadãos na medida em que podem colocar a vida em perigo ou provocar uma invalidez crónica. Apesar da sua raridade existem muitos tipos diferentes de doenças raras que afectam milhões de pessoas. (Conselho da União Europeia, 2009).

Estima-se que existam entre 5000 a 8000 doenças raras diferentes. Embora as doenças raras apresentem uma baixa prevalência para cada uma delas, o número total de pessoas por elas afectadas na União Europeia (UE) situa-se entre 27 a 36 milhões (Conselho da União Europeia, 2009).

As consequências das doenças raras para os doentes, respectivas famílias e pessoas que os acompanham são significativas, acrescentando ainda o facto de estas doenças, muitas vezes, não serem diagnosticadas por falta de conhecimentos científicos e médicos ou devido à dificuldade de acesso a competências médicas especializadas (Comissão Europeia, 2013^a).

Na UE, consideram-se doenças raras, aquelas que têm uma prevalência até 5 em 10000 pessoas (EMA, 2014^a). Apesar do Reino Unido, da Suécia e da Dinamarca utilizarem definições diferentes e sendo a definição actual considerada demasiada ampla por algumas partes interessadas, a UE é a favor da manutenção da mesma. Na sua maioria são doenças genéticas, sendo as restantes cancros raros, doenças auto-imunes, malformações congénitas, doenças tóxicas e infecciosas, entre outras categorias (Comissão Europeia, 2007^a).

As doenças raras estão a tornar-se cada vez mais frequentes devido à compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes o que contribui para a divisão de categorias mais amplas de doenças em categorias menores e melhor definidas. Deste modo, cerca de 250 novos casos de doenças raras são descritas em cada ano, com tendência para aumentar no futuro à medida que as abordagens genómicas e pós-genómicas permitem uma melhor compreensão das doenças humanas (Wästfelt *et al.*, 2006).

As doenças raras, devido à sua baixa prevalência, à sua especificidade e ao número total elevado de pessoas afectadas, exigem uma abordagem englobante baseada em esforços especiais e combinados no sentido de impedir uma morbilidade significativa ou uma

mortalidade prematura evitável e melhorar a qualidade de vida e o potencial socioeconómico das pessoas afectadas (Conselho da União Europeia, 2009).

As doenças raras são também chamadas “doenças órfãs”, uma vez que são “órfãs” em termos de investigação e interesse de mercado assim como de políticas de saúde pública (Comissão Europeia, 2007^a).

A UE apoia projectos de investigação no domínio das doenças raras com o fim de aumentar as taxas de diagnóstico e atribui uma série de incentivos às empresas farmacêuticas destinadas a promover a investigação, o desenvolvimento e a comercialização de novos medicamentos órfãos para o diagnóstico, a prevenção e o tratamento das doenças raras. Sem estas medidas de incentivo, o desenvolvimento desses medicamentos não seria rentável (Comissão Europeia, 2013^a).

2.1. O que tem feito a União Europeia em relação às doenças raras

A UE tem feito um esforço no sentido de concentrar os escassos recursos que estão dispersos pelos Estados-Membros. Uma abordagem conjunta permite a doentes e profissionais partilharem competências e informações além-fronteiras. Deste modo, a UE tem tentado melhorar o reconhecimento e visibilidade das doenças raras; assegurar que as doenças raras sejam adequadamente codificadas e detectáveis em todos os sistemas de informação sanitária; apoiar os planos nacionais de luta contra as doenças raras nos países que constituem a UE; reforçar a cooperação e a coordenação a nível europeu; criar redes europeias de referência que estabelecem ligações entre centros de competência e profissionais de diversos países para partilhar conhecimentos e determinar onde se devem dirigir os doentes quando as competências necessárias não estão disponíveis nos seus países; incentivar a investigação sobre as doenças raras; avaliar as práticas actuais de rastreio da população; apoiar registos de doenças raras e constituir uma Plataforma Europeia para registo das doenças raras (Comissão Europeia, s.d.).

2.2. Dificuldades existentes em relação às doenças raras

A investigação em matéria de doenças raras é escassa e dispersa em diferentes laboratórios da UE. Para além disso, a indústria farmacêutica apresenta relutância em investir em medicamentos e dispositivos médicos para problemas de saúde raros devido ao mercado muito limitado para cada doença (Comissão Europeia, 2007^a).

Embora com grande contribuição para a morbidade e mortalidade, as doenças raras são invisíveis nos sistemas de informação dos cuidados de saúde devido à falta de sistemas de codificação e classificação adequados (Comissão Europeia, 2007^a).

O escasso conhecimento e a falta de políticas de saúde orientadas para as doenças raras, resultam em diagnóstico tardio e difícil acesso aos cuidados de saúde. Além disso, os serviços de cuidados de saúde nacionais para o diagnóstico, tratamento e reabilitação de pessoas com doenças raras diferem significativamente no que diz respeito à sua disponibilidade e qualidade. A população da UE tem desigual acesso a serviços especializados e a medicamentos órfãos, tanto ao nível dos Estados-Membros como nas suas próprias regiões (Comissão Europeia, 2007^a).

Quando é atribuída uma autorização de comercialização para um medicamento órfão não significa que este esteja disponível em todos os Estados-Membros da UE. O titular da autorização de comercialização deve decidir antecipadamente sobre o seu estado de comercialização dentro de cada país e o medicamento deve seguir todos os procedimentos necessários de forma a estabelecer as condições de reembolso e o seu preço. Apesar dos esforços conjuntos a heterogeneidade de abordagens de cada país torna mais complexo o acesso por parte dos doentes a este tipo de medicamentos (Orphanet, 2010).

III. Medicamentos órfãos

Os medicamentos designados como órfãos são aqueles que se destinam à prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças muito graves ou que constituem um risco para a vida e que são raras. Estes medicamentos são designados como órfãos porque em condições normais de mercado a indústria farmacêutica tem pouco interesse no seu desenvolvimento e comercialização porque são medicamentos dirigidos a um pequeno grupo de pacientes. Como o mercado a que estes medicamentos são dirigidos é pequeno, não permite gerar lucro que compense os gastos na investigação e desenvolvimento por parte dos promotores. (EURORDIS, s.d.; Orphanet, 2010).

A palavra “órfão” surgiu inicialmente na literatura médica no âmbito do uso de medicamentos em lactentes e crianças (Basara e Montagne, 1994). A tragédia da talidomida levou a um maior rigor na regulamentação dos fármacos, levando em 1962 à emenda do “Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” que tinha sido promulgado em 1938, depois da tragédia com o elixir de sulfanilamida dissolvido em dietileno-glicol.

Assim, desde 1962, muitos medicamentos foram rejeitados para o uso em lactentes e crianças. Os medicamentos introduzidos no mercado, a partir desta data, devem apresentar requisitos de segurança e eficácia, contudo, poucos estudos foram feitos no grupo pediátrico. Apesar disso, em situações específicas, os médicos receitavam medicamentos à classe pediátrica, sendo estes destinados a adultos, apesar dos riscos envolvidos. Na opinião de Shirkey, os responsáveis pelos cuidados pediátricos assumiam a responsabilidade no desenvolvimento de programas activos de farmacologia clínica e testes de medicamentos em lactentes e crianças ou a alternativa era aceitar o estatuto de terapêuticas “órfãs” para este grupo de pacientes (Shirkey, 1999; Ballentine, 1981).

3.1. Legislação dos medicamentos órfãos na União Europeia

A criação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 1993 e sua entrada em funcionamento em 1995, leva à verdadeira fase de regulamentação do medicamento na UE (Ivo, s.d.).

Com a criação da EMA e de um novo procedimento de registo de medicamentos, o procedimento centralizado, os medicamentos órfãos passam a ser alvo de atenção particular e sistemática (Sepodes e Filipe, s.d.).

Com a Resolução do Conselho da UE de 20 de dezembro de 1995, a Comissão Europeia foi convidada a estudar a situação dos medicamentos órfãos em estreita colaboração com os Estados-Membros e se necessário, propor medidas adequadas para melhorar a disponibilidade dos medicamentos destinados, nomeadamente, às pessoas atingidas por doenças raras (Sepodes e Filipe, s.d.; Conselho da União Europeia, 1995).

Após uma exaustiva pesquisa, em julho de 1998, a Comissão Europeia apresentou ao Parlamento Europeu e ao Conselho da UE uma proposta de Regulamento sobre medicamentos órfãos (Sepodes e Filipe, s.d.; Gonçalves, 2011).

Em 15 de dezembro de 1999, o Parlamento Europeu aceita a proposta do Conselho de Ministros e aprova o Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho da UE de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos, sendo publicado em 22 de janeiro de 2000. Este Regulamento foi proposto para traçar os critérios de designação de medicamento órfão na UE e descreve os incentivos à investigação, ao desenvolvimento e à comercialização de medicamentos para tratar,

evitar ou diagnosticar doenças raras. Para além disso, o Regulamento atribuiu novas responsabilidades à EMA e estabeleceu um novo comité científico para avaliação de pedidos de designação de um medicamento órfão, o Comité dos Medicamentos Órfãos (CMO). Este Regulamento entra em vigor em 28 de abril de 2000, depois da adopção do Regulamento que permitiu a sua implementação, o Regulamento (CE) n° 847/2000 da Comissão de 27 de abril de 2000, que estabelece as modalidades para a aplicação dos critérios de designação de medicamento órfão e define os conceitos de medicamento similar e de superioridade clínica (Sepodes e Filipe, s.d.; Comissão Europeia, 2008; Gonçalves, 2011).

3.2. Competências do Comité dos Medicamentos Órfãos

O CMO foi criado em 2000 no seio da EMA (Comissão Europeia, 2007^a). Este comité tem como funções: analisar os pedidos para a designação como medicamento órfão; aconselhar a Comissão Europeia na elaboração e no desenvolvimento de políticas para os medicamentos órfãos na UE; apoiar a Comissão Europeia nas discussões internacionais sobre questões relativas aos medicamentos órfãos e nos contactos com grupos de apoio aos doentes e na elaboração de normas de orientação pormenorizadas (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999).

3.3. Constituição do Comité dos Medicamentos Órfãos

O CMO é constituído por um presidente e vice-presidente, eleitos pelos membros do CMO, um membro nomeado por cada Estado da UE, três membros nomeados pela Comissão Europeia em representação das associações de doentes, três membros nomeados pela Comissão Europeia por recomendação da EMA, um membro não votante nomeado por cada um dos Estados pertencentes ao Espaço Económico Europeu- Associação Europeia de Livre Comércio (Islândia, Liechtenstein, Noruega), um representante da Comissão Europeia e diversos observadores que assistem às reuniões do CMO (EURORDIS, 2012^a; EMA, 2007^a).

Os membros deste Comité são nomeados por um período de três anos, que pode ser renovado (EMA, 2007^a).

3.4. Critérios para a designação de medicamento órfão

A primeira etapa no desenvolvimento de medicamentos órfãos consiste em obter a designação de medicamento órfão. Os critérios de designação são especificados no

Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho da UE de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos e três condições devem ser cumpridas: a) o medicamento destina-se ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade Europeia que afecte até 5 pessoas em 10000 no momento em que o pedido é apresentado, ou sem incentivos, é pouco provável que a comercialização desse medicamento na Comunidade Europeia possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário, b) a patologia a que se destina é uma ameaça à vida ou é cronicamente debilitante, c) não exista qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia que tenha sido autorizado na Comunidade Europeia, ou caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999; Shah, 2006). Estes três critérios devem ser preenchidos e todas as reivindicações devem ser suportadas por dados ou fundamentadas por referências (Shah, 2006).

Se existir um medicamento já autorizado na UE, o medicamento que é sujeito ao pedido de designação órfã é avaliado segundo o conceito de benefício significativo (Shah, 2006).

O CMO toma as suas decisões essencialmente a dois níveis, relativamente às condições anteriormente referidas: prevalência ou retorno insuficiente e métodos inexistentes ou benefício significativo (Denis *et al.*, 2009).

De acordo com o Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho da UE de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos, apenas os medicamentos para uso humano podem ser designados como medicamentos órfãos. Deste modo, não são incluídos medicamentos veterinários, dispositivos médicos, suplementos médicos e produtos dietários (Orphanet, 2010).

3.4.1. Cálculo da prevalência

A prevalência é tradicionalmente definida como o número de pessoas com uma doença ou condição num determinado período de tempo numa dada população. É por vezes referida como prevalência pontual e expressa em percentagem (EMA, 2002).

No contexto da legislação órfã a prevalência refere-se ao número de pessoas afectadas pela doença, no momento em que o pedido é apresentado, dividido pela população da Comunidade Europeia nessa altura (EMA, 2002).

Se o medicamento se destina à prevenção ou diagnóstico de uma doença, então o limite de 5 em 10000 pessoas na Comunidade Europeia refere-se às pessoas que receberão o tratamento preventivo ou que serão submetidas ao teste de diagnóstico e não os afectados pela própria condição (EMA, 2002).

Em muitas situações, a verdadeira prevalência no momento da candidatura não é conhecida e a demonstração do critério de prevalência é baseado numa prevalência estimada da doença num determinado período de tempo. Quando for este o caso, deve haver evidência razoável de que a estimativa prevista é uma boa aproximação da verdadeira prevalência da alegada doença órfã na UE, no momento da candidatura (EMA, 2002).

Quando se pretende obter a designação de medicamento órfão com base na alegação de que a condição em questão não afecta mais de 5 em 10000 pessoas na Comunidade Europeia, o promotor deve demonstrá-lo através de referências oficiais anexadas. Esta demonstração consiste numa revisão da literatura, juntamente com uma base de dados de referência, com uma apresentação crítica dos métodos, resultados e conclusões. Quando todos os dados disponíveis mostram conclusivamente que a prevalência da população se encontra abaixo do limite, o cumprimento do critério de prevalência será uma tarefa relativamente simples (EMA, 2002).

Para algumas doenças raras, a obtenção de dados relevantes de morbilidade para demonstrar que a prevalência corresponde ao critério acima referido, pode ser uma tarefa mais difícil (EMA, 2002).

Frequentemente pelo facto de estas doenças serem raras, os médicos não têm formação académica sobre elas, o que leva a que sejam mal diagnosticadas ou diagnosticadas tardiamente. Além disso, com os avanços de novas tecnologias que permitem o desenvolvimento de medicamentos que são específicos para um genótipo do doente ou doença tumoral em particular, as populações distribuem-se em grupos menores, dificultando o cálculo da prevalência (Dearson, 2011).

Nos casos em que o promotor reivindica que um subconjunto de uma condição é clinicamente plausível, este deve informar a prevalência do subconjunto assim como da doença. As dificuldades em definir o número existente de população órfã são ainda agravados pela variação dos procedimentos para a identificação e manutenção de dados de prevalência nos diferentes Estados-Membros, já que não existem procedimentos de identificação de dados e manutenção padronizadas. Os níveis populacionais órfãos também são afectados por variações estatísticas regionais (Dearson, 2011).

3.4.2. Retorno insuficiente

O retorno insuficiente está ligado à improbabilidade de que o retorno financeiro esperado justifique o necessário investimento para o desenvolvimento de um medicamento órfão e deste modo os laboratórios farmacêuticos não se mostram receptivos a tais projectos (Denis *et al.*, 2009).

3.4.3. Método satisfatório

Ao tratamento para uma determinada doença podem ser associados certos riscos. Os riscos são ponderados em função dos benefícios esperados, em termos de segurança, qualidade e eficácia, quando se considera a concessão ou a recusa de uma autorização de introdução no mercado (AIM). A AIM é concedida se a avaliação risco/benefício for positiva. Deste modo, aquando da concessão de uma AIM em conformidade com a legislação da UE, o medicamento autorizado é considerado um método satisfatório. Se tal for o caso, o requerente do pedido de designação de medicamento órfão deve justificar o pressuposto de que o medicamento oferece um benefício significativo em relação a qualquer outro medicamento autorizado existente, em vez de comprovar que o medicamento autorizado existente não é um método satisfatório. De referir ainda que, qualquer referência a um medicamento já autorizado, só pode referir-se aos termos da AIM (Comissão Europeia, 2003).

3.4.4. Método inexistente

Baseia-se no facto da não existência de um tratamento alternativo disponível (Denis *et al.*, 2009).

3.4.5. Benefício significativo

O requerente de um pedido para a designação de um medicamento órfão deve comprovar que o medicamento em questão oferece um benefício significativo em

relação a um medicamento ou método autorizado existente na altura da designação (Comissão Europeia, 2003).

Um benefício significativo sobre métodos existentes é interpretado como uma vantagem clinicamente relevante, ou uma contribuição importante para os cuidados do doente (Comissão Europeia, 2000). Uma nova via de administração, propriedades farmacocinéticas mais favoráveis ou melhor efeito clínico são exemplos de benefícios significativos. Contudo, as alegações de benefício significativo têm que ser justificadas e suportadas por dados da literatura ou por resultados preliminares pré-clínicos ou clínicos (Daum *et al.*, 2010).

Devido à fase inicial de desenvolvimento em que se encontra a maioria dos medicamentos órfãos, o benefício significativo reivindicado é baseado em suposições, apoiado por estudos experimentais relevantes ou por resultados preliminares pré-clínicos ou clínicos. A maioria (75%) dos pareceres adoptados na designação de medicamento órfão foi baseada no pressuposto de benefício significativo. O benefício significativo foi concedido mais frequentemente baseado numa “vantagem clinicamente relevante” do que tendo uma “contribuição importante para o doente”. Isto acontece porque a “contribuição importante para o doente” é baseada em efeitos subjectivos (*soft endpoints*) que normalmente não são abordados nos principais ensaios clínicos para obtenção do pedido de autorização de comercialização do medicamento ou em vantagens individuais cuja relevância pode ser difícil de estabelecer (EMA, 2012). Excepcionalmente, os problemas de disponibilidade de um medicamento podem ser uma oportunidade para a justificação de benefício significativo, pois uma escassez de longo prazo na do medicamento no mercado leva ao seu uso restrito e consequências para os doentes (Daum *et al.*, 2010).

3.5. Procedimento para a obtenção da designação como medicamento órfão e sua retirada

O pedido para a designação de um medicamento como órfão deve ser feito pelo promotor, ou seja, qualquer pessoa singular ou colectiva, em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, antes do pedido de AIM. O pedido deve ser acompanhado pelos seguintes documentos e dados: nome ou razão social e endereço permanente do patrocinador; princípios activos do medicamento; indicação terapêutica proposta; comprovação de que os critérios para a designação de um medicamento órfão

se encontram preenchidos e descrição do estado de desenvolvimento, incluindo as indicações previsíveis. A EMA deve avaliar o pedido e elaborar um relatório sucinto destinado ao CMO, se necessário pode solicitar que o promotor complemente os dados e documentos que acompanham o pedido. Após a recepção de um pedido válido, a EMA deve assegurar que o CMO emita o seu parecer no prazo de 90 dias. Ao elaborar o seu parecer o CMO deve tentar chegar a um consenso, se tal não for possível, o parecer é aprovado por maioria de dois terços dos seus membros. O parecer pode ser obtido mediante procedimento escrito. Caso o CMO considere que os critérios para a designação de um medicamento órfão não se cumprem, a EMA deve informar, sem demora, esse facto ao promotor. Após a recepção do parecer, o promotor pode apresentar uma reclamação devidamente fundamentada no prazo de 90 dias. O CMO delibera, na reunião seguinte, a eventual revisão do seu parecer. A EMA transmite imediatamente o parecer definitivo do CMO à Comissão Europeia, que toma uma decisão no prazo de 30 dias, após a recepção do parecer. Em situações excepcionais, se o projecto de decisão não estiver de acordo com o parecer do CMO, a decisão é aprovada nos termos do artigo 73º do Regulamento (CEE) nº 2309/93 (anexo 1). A decisão é transmitida ao promotor, à EMA e às autoridades competentes dos Estados-Membros. O medicamento designado como órfão é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. O promotor, por sua vez, deve apresentar um relatório anual sobre o estado de desenvolvimento do medicamento designado. Se o titular de uma designação pretender transferir para outro promotor a designação de um medicamento órfão, pode fazê-lo mediante a apresentação de um pedido à EMA (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999).

Um medicamento órfão pode ser retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos a pedido do promotor; antes da concessão da AIM, se se comprovar, que os critérios para a designação de medicamento órfão deixaram de estar preenchidos em relação ao respectivo medicamento e no final do período de exclusividade de mercado (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999).

3.6. Incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos

No caso de um medicamento obter a designação de medicamento órfão, o seu titular tem direito a uma série de incentivos, sendo eles: exclusividade de mercado, acesso directo ao procedimento centralizado, assistência protocolar, incentivos financeiros, incentivos adicionais para micro, pequenas e médias empresas (PMEs), financiamento

de pesquisas pela UE, incentivos nacionais (Daum *et al.*, 2010; EMA, s.d.^b; EMA, s.d.^c; Gonçalves, 2011).

3.6.1. Exclusividade de mercado

O titular de um medicamento órfão que recebe uma AIM da EMA tem direito a 10 anos de exclusividade de mercado. Deste modo, os Estados-Membros, após a concessão da AIM para um medicamento designado de órfão, abster-se-ão de aceitar durante um período de 10 anos, outro pedido de AIM ou de dar seguimento a um pedido de extensão de uma AIM já existente, em relação a um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica. A situação anterior não se processará desse modo, se o titular da AIM for incapaz de fornecer quantidades suficientes do medicamento ou manifestar o seu consentimento em relação ao segundo requerente ou se o segundo requerente comprovar no seu pedido, que o seu medicamento, embora análogo ao medicamento órfão já autorizado, é mais seguro, mais eficaz ou clinicamente superior noutros aspectos (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999). No caso dos medicamentos órfãos destinados à classe pediátrica, o período de exclusividade poderá ser de 12 anos se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2006). Contudo, se no final do 5º ano, se se comprovar que os critérios estabelecidos para a designação de um medicamento como órfão já não se cumprem, nomeadamente que a rentabilidade é suficiente para não justificar a exclusividade de mercado, o período de exclusividade poderá ser reduzido para 6 anos (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 1999).

3.6.2. Acesso directo ao procedimento centralizado

O procedimento centralizado resulta numa única AIM que é válida nos países da UE, bem como na Islândia, no Liechtenstein e na Noruega. Este procedimento é obrigatório para novos pedidos de AIM relativos a medicamentos de origem biotecnológica, medicamentos de terapia avançada, medicamentos veterinários utilizados como promotores do crescimento ou produção, medicamentos destinados ao tratamento do VIH/SIDA, cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, patologias autoimunes e outras disfunções imunitárias, doenças virais e medicamentos órfãos (EMA, s.d.^a).

As empresas de medicamentos que não pertencem às categorias anteriores podem submeter um pedido de AIM por procedimento centralizado se o medicamento em

questão constituir uma inovação significativa no plano terapêutico, científico ou técnico, ou se a sua autorização através do procedimento centralizado for do interesse da saúde pública (EMA, s.d.^a).

Os pedidos de AIM são submetidos à EMA, sendo a avaliação efectuada pelos comités científicos da EMA, numa duração máxima de 250 dias. O parecer é transmitido à Comissão Europeia, que tem a palavra final no que respeita à concessão de autorizações de introdução no mercado (AIMs) da UE (EMA, s.d.^a).

O Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 estabelece um procedimento centralizado Comunitário para a AIM de medicamentos, para os quais existe apenas um único requerimento, uma única avaliação e uma única autorização que permite o acesso directo dos medicamentos ao mercado único Comunitário. A AIM obtida por este procedimento é válida em todo o Espaço Económico Europeu, o que significa que o medicamento pode ser colocado no mercado em todos os Estados-Membros (Comissão Europeia, 2006^a).

3.6.3. Assistência protocolar

A EMA proporciona às indústrias farmacêuticas aconselhamento científico aos protocolos experimentais em relação aos testes e ensaios clínicos necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Esta informação é prestada de forma gratuita ou a taxas reduzidas de forma a otimizar o desenvolvimento de medicamentos órfãos e assegurar um melhor cumprimento dos requisitos regulamentares europeus. Isto ajuda os promotores a maximizar as possibilidades do seu pedido de autorização de comercialização ser bem-sucedido. A assistência protocolar é considerada prioritária, pois é uma forma de melhorar e agilizar os pedidos de autorização de comercialização de medicamentos órfãos e desta forma aumenta a probabilidade de os doentes afectados por doenças raras obterem acesso a tratamentos eficazes (Daum *et al.*, 2010; EURORDIS, 2012^b).

3.6.4. Incentivos financeiros

Um fundo especial da Comissão Europeia, acordado anualmente pelo Parlamento Europeu, é usado para conceder reduções de taxas. Durante o processo de aprovação, são atribuídas reduções e isenções de taxas para a designação como medicamentos órfãos (Daum *et al.*, 2010; EURORDIS, 2012^b).

Desde 1 de janeiro de 2007, os medicamentos órfãos são elegíveis para o seguinte nível de reduções de taxas: redução de 100% para os protocolos de assistência e acompanhamento e para as inspecções de pré-autorização, redução de 50% para novos pedidos de autorização de comercialização e para as actividades de pós-autorização, incluindo as taxas anuais (aplicam-se apenas a pequenas e médias empresas) no primeiro ano após a concessão de uma autorização de comercialização (EMA, 2007^b).

3.6.5. Incentivos adicionais para micro, pequenas e médias empresas

Empresas classificadas como PMEs podem beneficiar de mais incentivos para o desenvolvimento de medicamentos com a designação órfã. Estes incentivos incluem assistência administrativa do Gabinete das PMEs da EMA e reduções de taxas. Estes incentivos têm como objectivo promover a inovação e o desenvolvimento de novos medicamentos por parte deste tipo de empresas (EMA, s.d.^b; EMA, s.d.^c).

3.6.6. Financiamento de pesquisas pela União Europeia

Os laboratórios farmacêuticos que desenvolvem medicamentos órfãos podem ser elegíveis para a atribuição de bolsas específicas de programas europeus e dos Estados-Membros e de iniciativas de apoio à investigação e desenvolvimento, incluindo programas-quadro comunitários (EURORDIS, 2012^b; Daum *et al.*, 2010).

3.6.7. Incentivos nacionais

Através do Regulamento dos Medicamentos Órfãos, a Comissão Europeia concede aos Estados-Membros a possibilidade de aprovarem outros incentivos a nível nacional. Contudo, estes ficam obrigados a apresentar à Comissão Europeia todas as medidas aprovadas e a actualizar essa informação, a qual é publicada sob a forma de um inventário pormenorizado. As medidas adoptadas incluem principalmente incentivos fiscais, lançamento de projectos nacionais de investigação e desenvolvimento, reduções de taxas e prestação de aconselhamento científico e administrativo. De referir, que nem todos os Estados-Membros adoptam medidas de apoio à comercialização, investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos (Gonçalves, 2011).

3.7. Obtenção de autorização de comercialização para um medicamento órfão

Para um medicamento órfão obter uma AIM são necessários dois passos. Em primeiro lugar o promotor do medicamento deve obter a designação como medicamento órfão e em segundo lugar deve obter a autorização de comercialização.

3.8. Autorização de introdução no mercado através do procedimento centralizado

Depois do medicamento obter a designação órfã, o promotor pode solicitar uma AIM através do Procedimento Centralizado, obrigatoriamente (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

Este procedimento, através do qual a EMA avalia a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, é semelhante ao efectuado para outros medicamentos de uso humano, sendo que para os medicamentos órfãos, apresenta as seguintes excepções: existência de directrizes para ensaios clínicos em populações pequenas, que são utilizadas como base para determinar a evidência clínica apresentada e o envolvimento do CMO, o qual revê o critério de benefício significativo apresentado pelo requerente, situação que ocorre quando o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) prepara o seu parecer sobre o medicamento (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

O pedido de AIM é avaliado pelo CHMP apoiado pelo trabalho dos relatores e suas equipas. No prazo de 210 dias, o CHMP emite o seu parecer à Comissão Europeia que toma a decisão final. Com base no relatório de avaliação do CHMP é preparado um Relatório Público Europeu de Avaliação que é publicado no *site* da EMA e disponibilizado ao público. De referir ainda que, um medicamento não pode obter a indicação de comercialização para uma indicação órfã e para uma indicação não-órfã. Em caso de conflito, a indicação órfã é retirada ou o promotor deve submeter um novo pedido para o mesmo medicamento, mas com outro nome (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

O procedimento para obter a AIM consiste em 3 passos: I - Pré-submissão, II - Avaliação Primária e III - Avaliação secundária (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

Uma revisão acelerada do medicamento é possível quando decidida pelo CHMP. O medicamento deve preencher três condições: a condição é grave ou uma ameaça à vida, não existe alternativa terapêutica eficaz e é esperado que o medicamento traga um benefício terapêutico significativo (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

3.8.1. Pré-submissão

O requerente envia uma carta de intenções para o CHMP juntamente com a taxa a pagar. Seguidamente, o CHMP avalia a validade do pedido através da análise dos

documentos e informações facultadas, podendo solicitar que o medicamento possa ser testado e que o requerente complemente os dados que acompanham o pedido dentro de um período de tempo específico. São nomeados um relator e um co-relator para avaliar o pedido de AIM, apoiados por uma equipa de avaliação composta por elementos das autoridades nacionais, com possibilidade de nomear outros peritos, em caso de necessidade. Dentro da EMA, é designado o supervisor de produto e a sua equipa, de forma a preparar os documentos para o CHMP e assegurar a o contacto entre o requerente e o CHMP (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

3.8.2. Avaliação primária

No dia 80, tanto o relator como o co-relator apresentam um relatório de avaliação, em que é dada uma visão detalhada dos dados clínicos e não-clínicos e sua qualidade, fornecidos no documento de submissão e se necessário, uma proposta de questões. Os relatórios de avaliação são enviados aos membros do CHMP para comentários e para o requerente. No dia 120, a lista de questões é elaborada pelo CHMP e enviada para o requerente (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

3.8.3. Avaliação secundária

Aquando da recepção das respostas do requerente, é elaborado um relatório de avaliação conjunta pelos relatores. No dia 150, o relatório é enviado para o CHMP para comentários, resultando numa lista de questões pendentes que são enviadas ao requerente no dia 180. A partir da data de recepção das respostas fornecidas pelo requerente, um segundo relatório de avaliação é enviado para os membros do CHMP. Os diferentes relatórios de avaliação e a lista de questões servem como base para a redacção do relatório de avaliação composto pelo CHMP, o qual sustenta a seu parecer.

O parecer do CHMP é baseado na análise da relação risco/benefício do medicamento, sendo esta uma avaliação dos efeitos terapêuticos em relação aos seguintes riscos: qualquer risco associado com a qualidade, segurança ou eficácia do medicamento no que diz respeito à saúde dos doentes ou saúde pública e qualquer risco de efeito indesejável para o ambiente. Com base na relação risco/benefício, o CHMP emite um parecer positivo ou negativo, não havendo comparação com outros medicamentos. O parecer do CHMP é enviado para a Comissão Europeia, que toma a decisão final. Os motivos de recusa devem-se à não evidência de qualidade, segurança ou eficácia do medicamento ou a informações erróneas respeitantes à documentação. Se a decisão final

for diferente da do CHMP os Estados-Membros são informados. Em ambos os casos o requerente é notificado. O relatório de avaliação do CHPM também serve como base para a redacção do Relatório Público Europeu de Avaliação, publicado no site da EMA e disponibilizado ao público (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

Existe a possibilidade de obter um procedimento de avaliação para obtenção da AIM de forma mais célere, ou seja, em 150 dias em vez dos 210 dias, contudo terá que ser devidamente fundamentada pelo requerente. A revisão pode ser solicitada para os medicamentos de uso humano que são de grande interesse do ponto de vista de saúde pública e de inovação terapêutica (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

3.8.4. Autorização condicional de introdução no mercado

Para a obtenção de uma AIM de um medicamento para uso humano, geralmente, este necessita de ser previamente submetido a estudos aprofundados, que garantam a sua segurança, qualidade e eficácia de utilização para a população-alvo. Contudo, no caso de certas categorias de medicamentos, pode ser necessário, de modo a responder às necessidades médicas não satisfeitas dos pacientes e no interesse da saúde pública, conceder AIMs com base em dados menos completos do que o habitual, submetidas a obrigações específicas, denominadas como autorizações condicionais de introdução no mercado. Estas englobam os medicamentos destinados ao tratamento, prevenção, diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais ou de medicamentos destinados a situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde ou pela Comunidade Europeia, quer ainda medicamentos designados como órfãos. Embora os dados em que se baseia o parecer para a autorização condicional de introdução no mercado possam ser menos completos, a relação risco/benefício deve ser positiva. Além disso, as vantagens para a saúde pública que decorrem da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em questão, devem ser superiores ao risco inerente ao facto de serem necessários mais dados (Comissão Europeia, 2006^b).

A concessão de uma autorização condicional de introdução no mercado deve restringir-se às situações em que a parte clínica do dossiê do pedido de autorização está menos completo do que o habitual (Comissão Europeia, 2006^b).

De modo a manter o equilíbrio entre facilitar o acesso a medicamentos, de forma a responder às necessidades médicas não satisfeitas dos pacientes e impedir a autorização

de medicamentos que apresentem uma relação risco/benefício desfavorável, as referidas AIMs são submetidas a obrigações específicas. O titular da AIM deve proceder a determinados estudos, de forma a garantir que a relação risco/benefício é favorável e para esclarecer qualquer dúvida quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento (Comissão Europeia, 2006^b).

Apesar destas autorizações serem concedidas antes de todos os dados estarem disponíveis, não se pretende que a autorização permaneça condicional para sempre. Deste modo, assim que os dados em falta sejam fornecidos, deverá ser possível substituí-la por uma AIM que não seja condicional, ou seja, que não está sujeita a obrigações específicas (Comissão Europeia, 2006^b).

As autorizações condicionais de introdução no mercado podem ser submetidas a um procedimento acelerado de avaliação (Comissão Europeia, 2006^b).

As autorizações condicionais de introdução no mercado têm a validade de um ano, renovável. A apresentação de um pedido de renovação deve ser efectuado 6 meses antes da autorização caducar. O parecer da EMA deve ser adoptado no prazo de 90 dias a partir da data de recepção. A autorização condicional de introdução no mercado permanece válida até a Comissão Europeia tomar uma decisão baseada no procedimento de avaliação da renovação (Comissão Europeia, 2006^b).

3.8.5. Autorização concedida sob circunstâncias excepcionais

Caso o requerente, no que respeite a indicações terapêuticas específicas, demonstre que é incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança terapêuticas em condições normais de utilização, devido ao produto em questão estar indicado para situações tão raras que não se pode esperar que o requerente forneça dados completos ou por não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos ou a recolha de tal informação não se conciliar com princípios geralmente aceites de deontologia médica, pode ser concedida uma AIM. Contudo, tal situação só acontecerá se se verificarem as seguintes condições: o requerente proceda, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação risco/benefício; o medicamento em questão seja de receita médica obrigatória e apenas possa ser administrado em certos casos sob controlo médico restrito, possivelmente num hospital; a bula e quaisquer outras informações

médicas chamem a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem inadequadas em certos aspectos específicos (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2001).

Caso o medicamento em questão já esteja autorizado noutros países, devem ser apresentadas informações relativamente às reacções adversas do medicamento, bem como aos medicamentos com a mesma substância activa, indicando se possível a sua incidência (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2001).

Esta autorização é revista anualmente para reavaliar a relação risco/benefício com base em estudos de monitorização, incluindo estudos de farmacovigilância (Gonçalves, 2011; Denis *et al.*, 2009).

3.8.6. Programas de uso compassivo

O programa de uso compassivo consiste em disponibilizar um medicamento, por razões compassivas, a um grupo de doentes ou por vezes a doentes individuais, que sofram de uma patologia crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado (EURORDIS, 2014^a; Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2004).

No caso excepcional do programa de uso compassivo, o doente não faz parte do estudo clínico nem pode ficar á espera da AIM do medicamento, sendo medicado sem que estes dois requisitos se verifiquem (EURORDIS, 2014^b).

O medicamento em questão, deve ter sido sujeito a um pedido de AIM ou estar submetido a ensaios clínicos. Para além disso, o requerente deve zelar para que os doentes participantes tenham acesso ao medicamento durante o período que decorre entre a autorização e a introdução do medicamento no mercado (EURORDIS, 2014^a; Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2004).

O pedido é efectuado pelo médico à empresa farmacêutica que está a desenvolver o medicamento e às autoridades nacionais que têm que autorizar o uso compassivo. A maioria dos Estados-Membros da UE tem um regime especial para dispensar um medicamento de forma compassiva. Estes processos são de modo geral complexos e morosos (EURORDIS, 2014^a).

É importante lembrar que os programas de uso compassivo administram medicamentos cujos testes de segurança e eficácia ainda não estão concluídos. Contudo, quando os doentes não têm outra hipótese de tratamento, este é um risco que poderão estar dispostos a correr. Apesar dos riscos envolvidos, os programas de uso compassivo salvam vidas (EURORDIS, 2014^b).

IV. Grupo de peritos da Comissão Europeia em matéria de doenças raras

O grupo de peritos da Comissão Europeia em matéria de doenças raras tem como objectivo prestar aconselhamento e conhecimentos especializados à Comissão Europeia quando da formulação e implementação das actividades da UE no domínio das doenças raras e promover o intercâmbio de experiências, políticas e práticas relevantes entre os Estados-Membros e as diversas partes envolvidas. As tarefas deste grupo não incluem questões que sejam da competência do CMO nem da competência do Comité Farmacêutico. Este grupo é constituído por representantes dos Estados-Membros, representantes das organizações de doentes no domínio das doenças raras, representantes de fornecedores de produtos ou serviços relevantes para os doentes afectados por doenças raras e representantes de associações europeias de profissionais de saúde e de sociedades médicas, assim como de peritos independentes, a fim de permitir uma vasta representação das partes interessadas e dos peritos no domínio das doenças raras (Comissão Europeia, 2013^b).

O grupo de peritos da Comissão Europeia em matéria de doenças raras pode criar subgrupos para examinar questões específicas com base num mandato definido pelo grupo. Contudo, estes subgrupos são dissolvidos uma vez cumpridos os respectivos mandatos (Comissão Europeia, 2013^b).

O mandato dos membros do grupo de peritos da Comissão Europeia em matéria de doenças raras é de três anos, com possibilidade de renovação. A Comissão Europeia pode consultar este grupo, sobre qualquer assunto relacionado com as doenças raras (Comissão Europeia, 2013^b).

V. Colaboração entre a Agência Europeia do Medicamento e a Food and Drug Administration

Em 12 de setembro de 2003, a EMA e a Food and Drug Administration (FDA) assinaram um acordo de confidencialidade, prorrogado em 15 de setembro de 2005.

Este acordo estabeleceu um enquadramento, para, entre outras coisas, a cooperação e possível troca de informação sobre projectos referentes à legislação e de documentos de orientação regulatória, bem como, de informação não pública relacionada com a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos para uso humano e veterinário, incluindo medicamentos órfãos, autorizados ou em análise, tanto na Europa como nos Estados Unidos da América (EUA). Os acordos de confidencialidade abrangem medicamentos que são avaliados ou autorizados ao abrigo do procedimento centralizado e dos medicamentos que são autorizados a nível nacional pelos Estados-Membros da UE e que estão sujeitos à arbitragem ou consulta em conformidade com os procedimentos da Comunidade Europeia (Comissão Europeia, 2007^b).

Em novembro de 2007, as duas agências (EMA e FDA) adoptaram um formulário de candidatura comum para os promotores que procuram obter a designação de medicamento órfão na UE e nos EUA. Esta iniciativa teve como objectivo simplificar parte do processo de obtenção do estatuto órfão, para medicamentos destinados a doenças raras em ambas as jurisdições (EMA, 2007^c).

O formulário de candidatura comum contém uma secção para informações comuns exigidas pela EMA e FDA. O formulário apresenta também secções específicas de cada agência. Um promotor que apenas pretenda candidatar-se a uma agência também o pode fazer por este processo. Apesar deste formulário de candidatura comum entre as duas agências, tanto a EMA como a FDA realizam revisões independentes das candidaturas de modo a assegurar que os dados apresentados cumprem os requisitos legais e científicos das respectivas jurisdições (EMA, 2007^c).

Este formato de aplicação também estabelece um ambiente favorável para que a EMA e a FDA compartilhem experiências comuns e entenderem as semelhanças e diferenças entre o processo de obtenção da designação de medicamento órfãos nos dois sistemas de regulação (EMA, 2007^c).

5.1. Principais diferenças entre as políticas da Agência Europeia do Medicamento e da Food and Drug Administration

Por se tratar de um mercado não lucrativo, as empresas farmacêuticas não tinham grande interesse no desenvolvimento de medicamentos órfãos. Perante esta realidade, foram implementadas legislação e políticas específicas, com o intuito de fomentar a

pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos órfãos para o diagnóstico, a prevenção e o tratamento das doenças raras (Orphanet, 2010).

A definição de doença rara não é universal e depende da legislação e das políticas implementadas por cada região ou país (Franco, 2013).

Em 1983, os EUA, com a promulgação do “Orphan Drug Act”, foram pioneiros no estabelecimento de políticas de apoio ao desenvolvimento de medicamentos órfãos que serviram de modelo para as políticas europeias (Sepodes e Filipe, s.d.; Picavet *et al.*, 2012).

A EMA, quando considera os pedidos de designação de medicamentos órfãos, incide sobre o impacto da doença na saúde, a sua prevalência e as abordagens de tratamento. A FDA, apesar de também considerar a prevalência da doença, esta é considerada principalmente a partir da estimativa do retorno sobre o investimento no desenvolvimento de um medicamento para a doença. Para além disso, comparativamente com a EMA, a FDA considera uma prevalência mais elevada para a definição de doença rara. Ao contrário da EMA, a FDA não permite a reconsideração de um pedido de designação de medicamento órfão (Denis *et al.*, 2009).

5.1.1. Exclusividade de mercado

A exclusividade de mercado na UE é concedida por um período de 10 anos (podendo ser reduzido para 6 anos ou aumentado para 12 anos) enquanto que nos EUA apresenta um período de 7 anos (Franco, 2013).

5.1.2. Fundos para promover a investigação sobre os medicamentos órfãos

Nos EUA, de acordo com a legislação sobre medicamentos órfãos, os governos são obrigados a assegurar alguns fundos para promover a investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos (Franco, 2012).

A FDA tem um programa de subsídios que apoia o desenvolvimento clínico dos medicamentos órfãos. Todos os anos, entre 12 e 15 subsídios, são concedidos às universidades ou empresas (Franco, 2013).

A UE não apresenta um programa de subsídios, existindo contudo alguns incentivos nacionais e europeus, de modo a promover a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos órfãos (Franco, 2013).

5.1.3. Incentivos financeiros

Na UE, empresas classificadas como PMEs, podem beneficiar de incentivos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, enquanto que nos EUA não existe nenhuma iniciativa deste género (Franco, 2013).

5.1.4. Ensaios em pequenas populações

A EMA desenvolveu orientações específicas para a realização de ensaios clínicos em pequenas populações, o que é particularmente relevante no caso dos medicamentos órfãos, pois, na UE, muitas doenças raras afectam apenas alguns milhares ou mesmo menos de uma centena de doentes e perante tais circunstâncias, um ensaio envolvendo várias centenas de pacientes, pode não ser prático ou possível (Denis *et al.*, 2009; EMA, 2006). A FDA não tem publicado qualquer documento em relação a este assunto (Denis *et al.*, 2009).

VI. Persistência das doenças raras

Apesar do aumento das terapêuticas, o impacto das doenças raras continua a ser importante. Uma das razões para esta situação é a de que o número de terapêuticas actualmente disponíveis continua reduzido em comparação com o número total das doenças. Outra razão é devido à cronicidade de muitas das doenças raras, que são diagnosticadas em idade precoce. Além disso, muitas destas doenças são de origem genética e por conseguinte, continuarão a prevalecer durante gerações. Contudo, existem outros factores que contribuem para o impacto das doenças raras, como: escasso conhecimento e formação; falta de informação; falta, tardio e errado diagnóstico; desconhecimento ou escassa informação acerca da história natural da doença; falta de tratamento; desigualdade em termos de acessibilidade aos tratamentos; prioridade de saúde pública em relação aos medicamentos órfãos variável entre os Estados-Membros da UE; elevado custo dos medicamentos órfãos; existência de dificuldades no acesso a cuidados médicos (Weely e Leufkens, 2013; EURORDIS, 2009).

VII. Questões a abordar no âmbito do desenvolvimento dos medicamentos órfãos

7.1. Favorecimento de determinadas classes de doenças raras

De acordo com Heemstra *et al.*, a tradução da investigação nas doenças raras, no desenvolvimento de medicamentos órfãos depende da classe da doença, da sua prevalência e do conhecimento científico específico da doença. A área que mais beneficiou foi a da oncologia. No mesmo estudo, para além da classe da doença, a prevalência e o conhecimento científico, são factores fundamentais para a tradução da investigação nas doenças raras no desenvolvimento de medicamentos órfãos. Os autores concluem que há necessidade em dar um maior impulso a determinadas áreas, pois o conhecimento de uma doença pode gerar interesse de desenvolvedores. A investigação sobre as doenças raras, abrirá caminho para novos tratamentos que podem beneficiar os pacientes com estas doenças. Para o desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras, é fundamental a colaboração entre indústria farmacêutica e o meio académico. Referem ainda que, a actual legislação não é suficiente para estimular o desenvolvimento de medicamentos órfãos para doenças com baixa prevalência ou excepcionalmente raras. Não bastará apenas estimular a pesquisa sobre as doenças raras, deve-se também focar as necessidades específicas ao nível da classe da doença, com as organizações de doentes e sociedades científicas (Heemstra *et al.*, 2009).

7.2. Dificuldades de acessibilidade devido a preços elevados

De acordo com Roos *et al.*, a legislação europeia referente aos medicamentos órfãos, concede 10 anos de exclusividade de comercialização e este monopólio de mercado permite aos desenvolvedores de medicamentos órfãos cobrarem preços exorbitantes. O elevado preço dos medicamentos órfãos dificulta o acesso ao tratamento e contraria o objectivo do Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho da UE de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos, o qual refere que os doentes que sofrem de doenças raras devem ter direito a terapêuticas de qualidade idêntica à das oferecidas aos restantes doentes. Sem a concorrência no mercado, os cidadãos devem confiar em reguladores para controlar preços excessivos. Os autores analisaram a lei da concorrência e concluíram que apesar de esta potencialmente oferecer uma rota directa e eficiente para resolver o problema dos preços dos medicamentos, também pode inspirar uma resolução menos controversa, ou seja, a

perspectiva de uma acção regulatória poderia motivar um diálogo construtivo sobre preços aceitáveis e até resultar em mais legislação órfã na UE (Roos *et al.*, 2010).

Contrariamente à opinião anterior, Tambuyzer refere que, se um medicamento órfão é o único medicamento no mercado é porque uma empresa foi a primeira a desenvolver um tratamento para determinada doença e a concorrência ainda terá de entrar no mercado ou o mercado é muito muito pequeno para atrair concorrentes e não por causa dos incentivos criarem um monopólio. Refere também que um dos objectivos deve ser o de reduzir o tempo de diagnóstico. Sem um diagnóstico atempado, nenhum plano de saúde ou tratamento poderá efectivamente ser posto em prática. Os preços deveriam ser definidos de modo a proporcionar uma maior clareza sobre o retorno dos incentivos económicos. Uma definição ou interpretação mais clara da definição de um medicamento órfão, ajudaria a evitar mal-entendidos, especialmente para os produtos aprovados segundo o princípio de “benefício significativo para os pacientes”. Esta definição mais clara deveria ser acompanhada por um sistema condicional de reembolso. O aumento dos regulamentos internacionais e colaborações na política de saúde e a troca de informação evitaria a duplicação de trabalho e garantiria uma melhor utilização das competências dos peritos em doenças raras. Isto também permitiria diminuir os custos para os promotores e para as autoridades competentes e permitiria um acesso mais atempado dos pacientes aos tratamentos (Tambuyzer, 2010).

Brabers *et al.*, confirmaram as alegações de Tambuyzer, ou seja, a ausência de acompanhamento no desenvolvimento de medicamentos órfãos é uma questão de tempo ou de tamanho de mercado, ao invés da criação de um monopólio de mercado, como reivindicado por Roos *et al.* Segundo os mesmo autores, além do tamanho de mercado, o volume de receita gerado pelo primeiro medicamento órfão introduzido no mercado, a classe da doença, a informação científica disponível sobre a doença e a idade do indivíduo com que se inicia a doença rara, são factores que têm influência no desenvolvimento de outros medicamentos órfãos, após a introdução no mercado de um medicamento órfão para a mesma patologia (Brabers *et al.*, 2011).

7.3. Necessidade de abordagem transparente e baseada em evidências para a fixação de preços e reembolsos dos medicamentos órfãos

Simoens fez um estudo com o objectivo de realizar uma revisão da literatura internacional, com o objectivo de fornecer informações sobre o preço e o reembolso dos

medicamentos órfãos. Neste estudo, Simoens, demonstrou que o pequeno número de pacientes tratados com um medicamento órfão e a limitada viabilidade económica dos medicamentos órfãos podem ser questionados numa série de casos. Além disso, os fabricantes têm maneira de manipular o sistema, criando artificialmente condições monopolistas de mercado. Portanto, há necessidade de avaliar os medicamentos órfãos numa base individual, de modo determinar se as suas características específicas justificam os preços elevados. Esta avaliação deverá ter em conta indicações actuais e planeadas, a existência de alternativas de tecnologias de saúde, o número total de pacientes entre as indicações registadas e não registadas (*off-label*) e os custos de pesquisa e desenvolvimento. As entidades pagadoras da saúde poderiam impor a obrigação de justificar o preço, com base em informações detalhadas sobre os custos de pesquisa e desenvolvimento e retorno sobre o investimento num nível global. Há necessidade de mecanismos para otimizar a pesquisa e desenvolvimento dos medicamentos órfãos e para o controlo dos seus preços (Simoens, 2011).

7.4. Doenças raras sem tratamento, necessidade de melhores perfis de segurança e eficácia e alargamento de indicações dos medicamentos já existentes

Joppi *et al.* analisaram a primeira década da legislação referente aos medicamentos órfãos na UE. Os autores referem que apesar da melhoria na aprovação dos medicamentos órfãos na UE, muitas doenças raras aguardam tratamento. Os perfis de segurança e eficácia dos medicamentos órfãos devem ser melhor avaliados. O número de pacientes estudados, a utilização de placebo como controlo, o tipo de medida dos resultados e a duração do seguimento têm sido muitas vezes inadequados. Para além disso, os autores referem que as empresas farmacêuticas direccionam os seus esforços para alargar as indicações dos medicamentos já existentes, em vez de desenvolver novos tratamentos. As condições da autorização de comercialização e os preços acordados com as autoridades reguladoras são os estabelecidos para os medicamentos órfãos, mas as receitas são muitas vezes tão altas ou até mais, do que qualquer tratamento genérico para doenças comuns (Joppi *et al.*, 2013).

Os autores referem que há necessidade de uma reflexão nestes resultados e de considerar se o presente sistema deveria ser alterado. Um fundo europeu específico poderá preencher a lacuna persistente entre as designações e aprovações dos medicamentos órfãos, através do apoio às etapas pré-clínicas e clínicas ao longo da fase da descoberta até ao medicamento. A EMA deve exigir melhor evidência da eficácia

clínica dos medicamentos órfãos antes de obterem a autorização de comercialização e deve considerar a possibilidade de retirar o estatuto de medicamento órfão e incentivos quando novas indicações são aprovadas para estes medicamentos. O limite para o estatuto órfão deve ser reduzido para concentrar os esforços nas doenças realmente raras. Os regimes de reembolso do Sistema Nacional de Saúde só devem permitir medicamentos órfãos com preços acessíveis, com base na relação custo-eficácia e renegociar os preços quando novas indicações são autorizadas. Os autores finalizam o seu artigo, afirmando que, provavelmente, à luz da experiência adquirida até agora, é hora de rever as regras actuais e encontrar melhores formas de incentivar o desenvolvimento de tratamentos eficazes e sustentáveis para os pacientes com doenças raras (Joppi *et al.*, 2013).

7.5. Efeitos imprevistos das políticas dos medicamentos órfãos

Côté e Keating destacam os efeitos imprevistos das políticas dos medicamentos órfãos e levantam algumas questões. Na sua opinião, a actual política constitui um incentivo para que os fabricantes se concentrem em áreas terapêuticas lucrativas, proporciona oportunidades de negócio únicas para os fabricantes e os medicamentos aprovados através destas políticas são muitas vezes inacessíveis devido ao seu alto preço. Os autores identificaram também seis causas para o surgimento destes efeitos, sendo elas: o rápido caminho que as políticas dos medicamentos órfãos proporcionam aos fabricantes para aumentar o seu portefólio de medicamentos; as políticas dos medicamentos órfãos também representam uma oportunidade para as empresas de biotecnologia, especialmente aquelas que estão envolvidas no desenvolvimento de proteínas, enzimas e anticorpos; a excessiva estratificação das indicações terapêuticas, ou seja, a aprovação de um medicamento para diversas indicações terapêuticas, órfãs ou não; as políticas dos medicamentos órfãos também proporcionam uma oportunidade para dar uma nova rentabilidade para moléculas obsoletas; o preço dos medicamentos é baseado na disposição do doente e/ou de terceiros para pagar; a prática do uso dos medicamentos para indicações terapêuticas que não as especificadas nas suas monografias (*off-label*). Os autores concluem que o desenvolvimento de um conhecimento mais integrativo é necessário, para entender melhor as distorções e restabelecer os objectivos iniciais da política dos medicamentos órfãos (Côté e Keating, 2012).

7.6. Impacto orçamental

Schey *et al.* realizaram um estudo com o intuito de estimar o impacto orçamental dos medicamentos órfãos, como percentagem da despesa farmacêutica total entre 2010 e 2020, com base em 10 anos de experiência de medicamentos órfãos na Europa (Schey *et al.*, 2011).

Os autores estimaram que o impacto no orçamento dos medicamentos órfãos, cresceu a partir de 0% em 2000, para 3,3% em 2010. De 2010 a 2016, está previsto que este crescimento continue, no entanto, a taxa de crescimento deverá abrandar e atingirá um patamar de 4,6% em 2016, antes de estabilizar entre os 4% e os 5% até 2020 (Schey *et al.*, 2011).

Os autores também tentam explicar o crescimento constante do impacto orçamental dos medicamentos órfãos ao longo da próxima década, previsto na sua análise. Para isso, apresentam três factores. Um factor é a perda de exclusividade de comercialização e protecção das patentes dos medicamentos órfãos que foram introduzidos após a aprovação da legislação em 2000. Um segundo factor é devido à baixa taxa de sucesso de aprovação dos medicamentos, aos quais foi concedida a designação de medicamento órfão para novos tratamentos. O último factor para o crescimento constante do custo dos medicamentos órfãos é a diminuição da taxa de penetração de novos medicamentos em populações de pacientes prevalentes, nos anos seguintes após a autorização de comercialização do medicamento (Schey *et al.*, 2011).

Combinados, estes factores fazem com que o rápido crescimento observado na última década, seja pouco provável que continue na próxima década (Schey *et al.*, 2011).

Os autores concluem que os receios do aumento de custos insustentáveis, não devem ser utilizados como razão para rever a regulamentação referente aos medicamentos órfãos (Schey *et al.*, 2011).

7.7. Possíveis melhorias na regulamentação referente aos medicamentos órfãos

Picavet *et al.* avaliaram e propuseram melhorias à regulamentação relativa aos medicamentos órfãos na Europa. Os resultados do seu estudo sugerem que as políticas referentes aos medicamentos órfãos, ainda não perderam a sua utilidade. Confiar apenas no mercado não é suficiente para apoiar a investigação e o desenvolvimento de medicamentos órfãos. A exclusividade de mercado, o maior incentivo para os

promotores de medicamentos órfãos, foi encarada de forma positiva. Embora, intuitivamente entendido como mais justo, os autores não sugerem que o período da exclusividade de mercado seja dependente de factores como o nível de inovação, necessidade médica, pois são difíceis de avaliar. Em vez desta situação, os autores defendem a actual política europeia, a qual reduz o período de exclusividade de mercado para seis anos, se o medicamento for suficientemente rentável. No entanto, é necessária uma melhor definição do conceito “suficientemente rentável”. Além disso, o cálculo do retorno sobre o investimento de um medicamento pode ser difícil de realizar, por esse motivo, as empresas deveriam estar obrigadas a fornecer os necessários dados financeiros (Picavet *et al.*, 2012).

Os autores sugerem o aumento dos outros incentivos de modo a elevar o número de medicamentos órfãos com AIM. A introdução de um sistema de vales de revisão prioritária, poderia estimular ainda mais o desenvolvimento de novos medicamentos órfãos (Picavet *et al.*, 2012).

Em relação aos ensaios clínicos efectuados em pequenas populações, os autores, sugerem a ampliação das directrizes e da assistência prestada, por exemplo, declarando claramente o nível de evidência clínica necessária para autorizar um medicamento órfão a entrar no mercado e definir o tempo de acompanhamento do mesmo (Picavet *et al.*, 2012).

O aumento da colaboração entre os diferentes centros de pesquisa, estabelecendo registos e ensaios clínicos multinacionais, poderia fornecer o nível de evidência necessária para a aprovação de medicamentos. Além disso, existe a necessidade de uma melhor coordenação de incentivos nacionais adicionais, que os Estados-Membros colocam em prática para apoiar o desenvolvimento de medicamentos órfãos. A necessidade de coordenação a nível europeu e internacional e de partilha de recursos foi salientada (Picavet *et al.*, 2012).

Além disso, os peritos reclamam por uma maior coordenação e colaboração entre as universidades e a indústria farmacêutica. Parcerias público-privadas também poderão ser úteis no desenvolvimento dos medicamentos órfãos (Picavet *et al.*, 2012).

É importante reduzir as desigualdades causadas pelos Estados-Membros no acesso dos doentes aos medicamentos órfãos. Para isto, os autores defendem a regulação do uso compassivo dos medicamentos órfãos a nível europeu, o que facilitaria as negociações

com as empresas farmacêuticas e o acesso a medicamentos ainda não autorizados. A ideia de os preços e reembolsos serem efectuados a nível europeu não agrada aos autores, pois estas decisões tomadas a nível nacional, reflectem as diferenças no orçamento farmacêutico elaborado com base nas preferências dos cuidados de saúde. Os autores preferem apoiar a ideia proposta pela Organização Europeia para as Doenças Raras (EURORDIS), de instalação de um procedimento europeu de avaliação de reembolso, que presta assistência aos Estados-Membros. Isto levaria a uma certa harmonização dos procedimentos nacionais de reembolso e a um melhor acesso dos doentes aos medicamentos para doenças que colocam a vida em risco (Picavet *et al.*, 2012).

Na sua conclusão, os autores referem que, apesar da importância da política dos medicamentos órfãos para o desenvolvimento e disponibilidade de medicamentos para as doenças raras, a mudança das circunstâncias políticas, sociais, científicas e económicas, obriga a um aperfeiçoamento das políticas dos medicamentos órfãos (Picavet *et al.*, 2012).

VIII. Futuro das políticas da União Europeia relativamente às doenças raras e medicamentos órfãos

As doenças raras constituem actualmente uma prioridade política e orçamental nos programas das políticas da UE que se irá manter até 2020, em particular o 3º Programa da UE para a Saúde (Saúde para o crescimento) e o 8º Programa-Quadro de Investigação e Desenvolvimento Tecnológico da UE (Horizonte 2020) (EURORDIS, 2014^c).

IX. Estado geral dos medicamentos órfãos na União Europeia

Na UE, antes da implementação da legislação referente aos medicamentos órfãos em 2000, tinham sido aprovados 15 medicamentos indicados para as doenças raras, como pode ser verificado na figura 5 (Orphanet, 2014).

Desde o ano de 2000 até julho de 2014, foram apresentados 1938 pedidos para a obtenção da designação órfã, tendo sido discutidos 1843 (95%). Como se pode observar na figura 1, de modo geral, o número de pedidos tem vindo a aumentar desde a implementação do Regulamento (CE) n° 141/2000 do Parlamento Europeu e do

Conselho da UE de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos, tendo sido recebidos 140 pedidos em só em julho de 2014 (EMA, 2014^b).

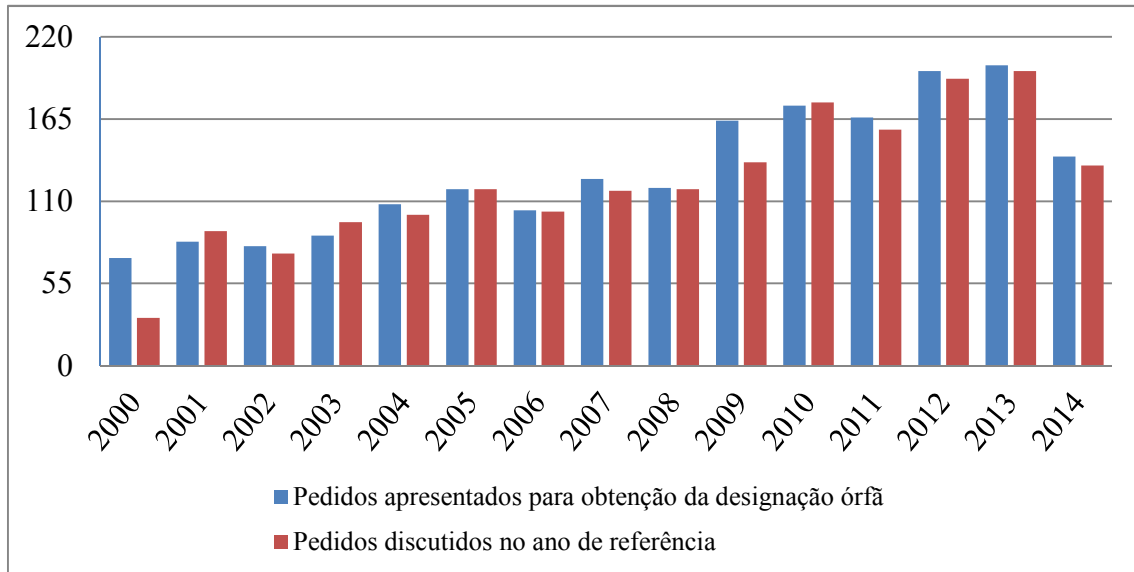


Figura 1: Pedidos apresentados e discutidos por ano para obtenção da designação órfã (2000-2014, julho).

Da parcela dos pedidos discutidos, foram concedidos 1333 (72%) pareceres positivos pelo CMO para a obtenção do estatuto de medicamento órfão, o que corresponde a uma taxa de sucesso de 72%. Como se pode observar pela figura 2, o número de pareceres positivos aumentou nos últimos cinco anos, com 99 pareceres positivos em julho de 2014. Do ano 2000 a julho de 2014, a Comissão Europeia concedeu 1288 designações órfãs (EMA, 2014^b).

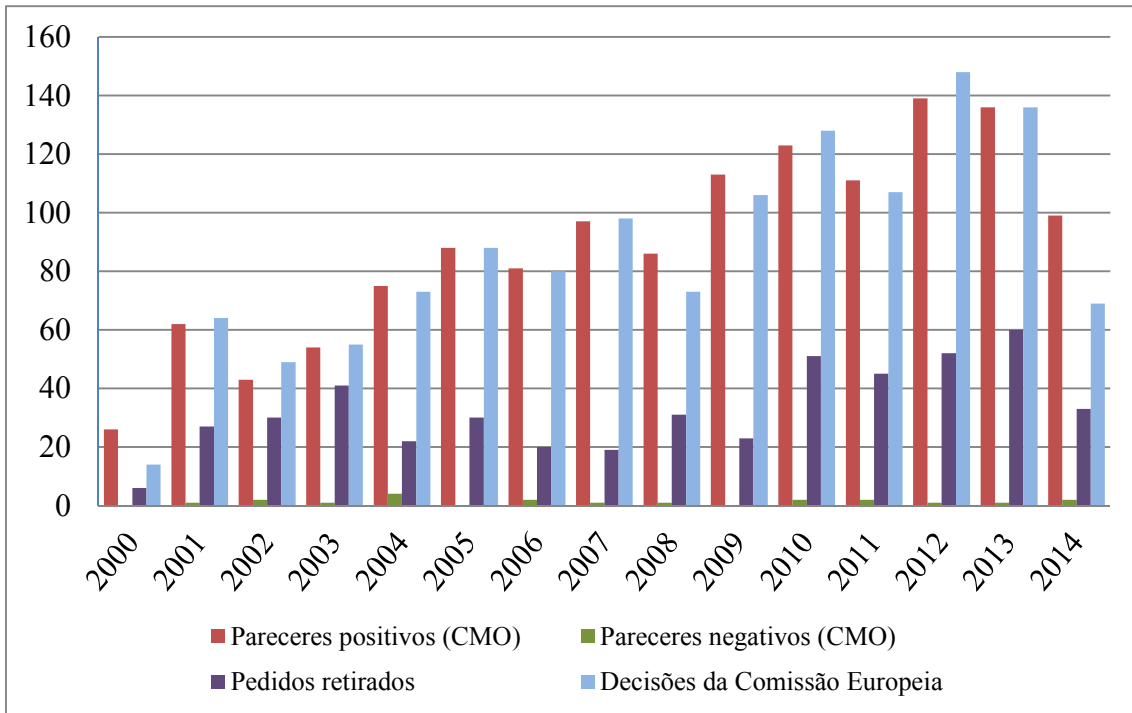


Figura 2: Estado dos pedidos para obtenção da designação órfã (2000-2014, julho).

Como se pode verificar na figura 3, desde o ano de 2002 até julho de 2014, foram concedidas AIMs a 75 medicamentos órfãos (Orphanet, 2014; EMA, 2014^c).

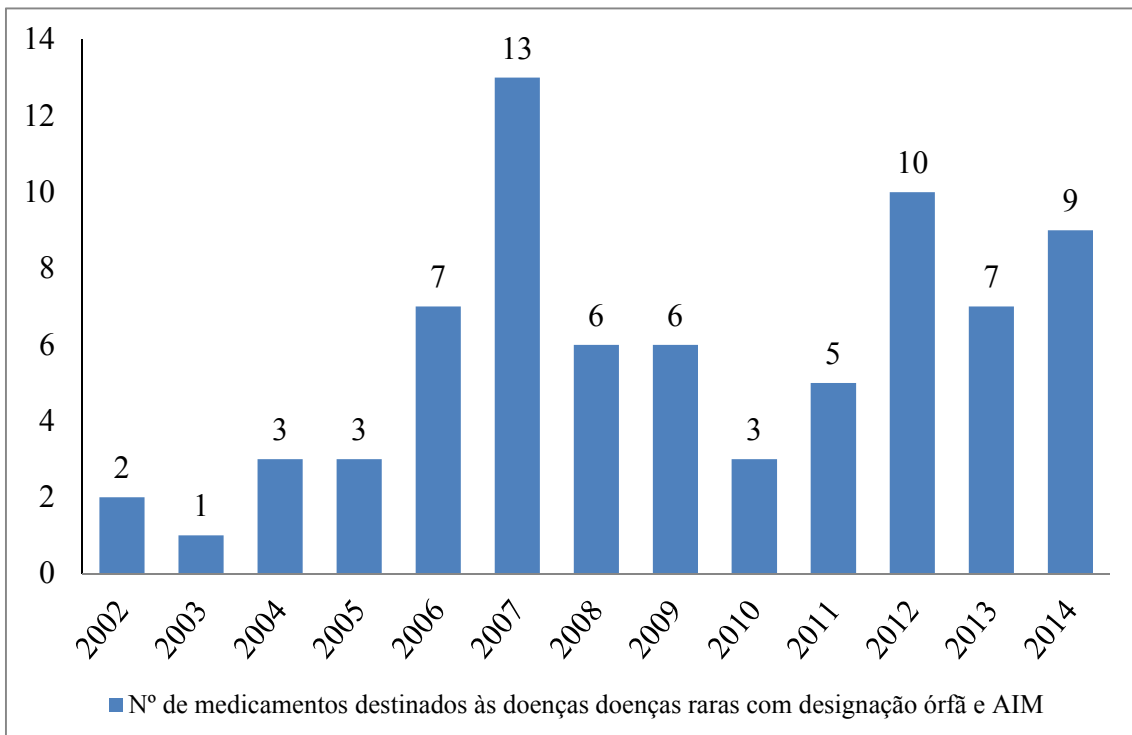


Figura 3: Medicamentos órfãos na Europa, com designação órfã europeia e AIM* (*Autorização de comercialização da Comunidade Europeia no âmbito do procedimento centralizado) (2000-2014, julho).

Destes 75 medicamentos órfãos, o maior número está distribuído pela área dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, conforme pode ser observado na figura 4 (Orphanet, 2014; EMA, 2014^c).

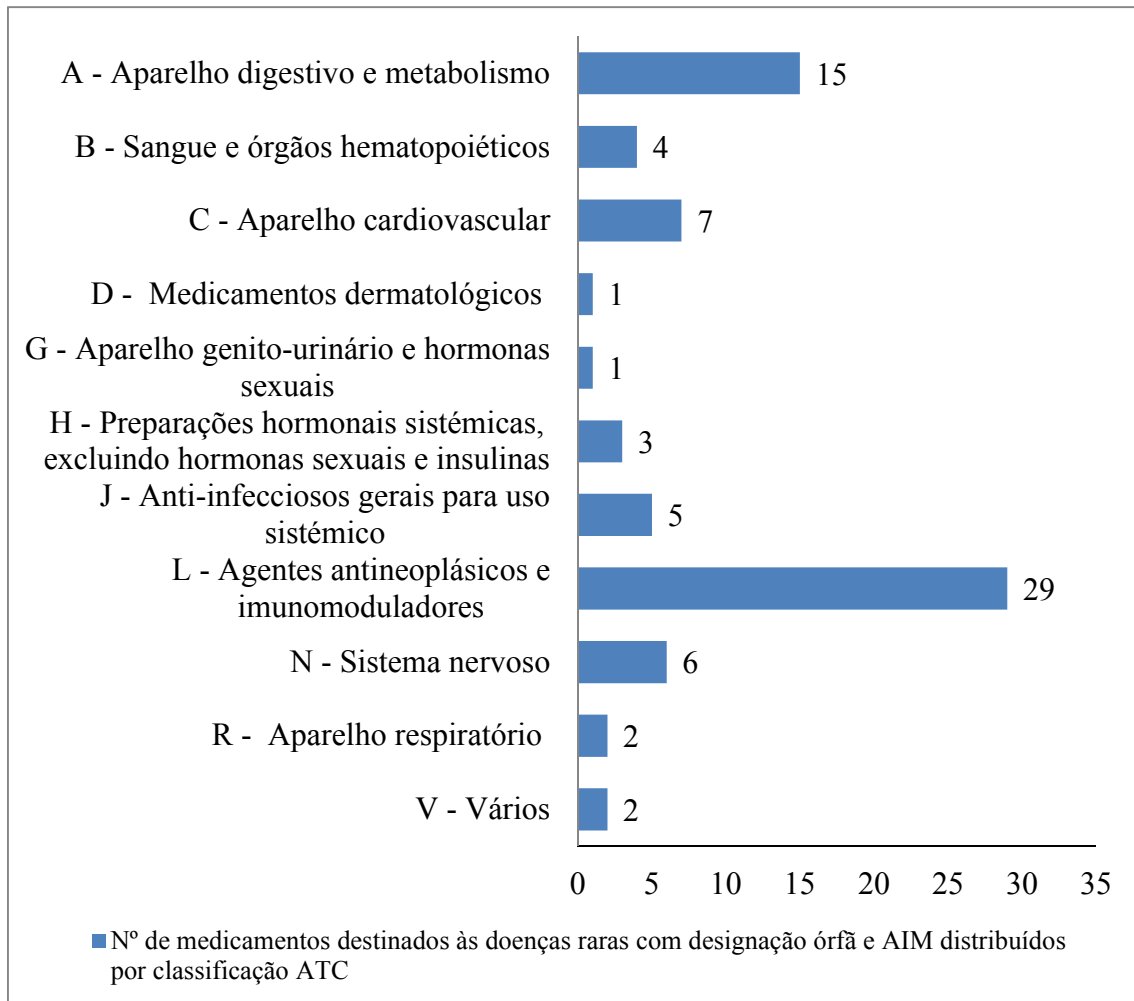


Figura 4: Medicamentos destinados às doenças raras na Europa, com designação órfã e AIM, por categoria ATC (2000-2014, julho).

A par dos medicamentos com designação órfã, existem na UE 100 medicamentos destinados às doenças raras com AIM sem designação órfã (Orphanet, 2014).

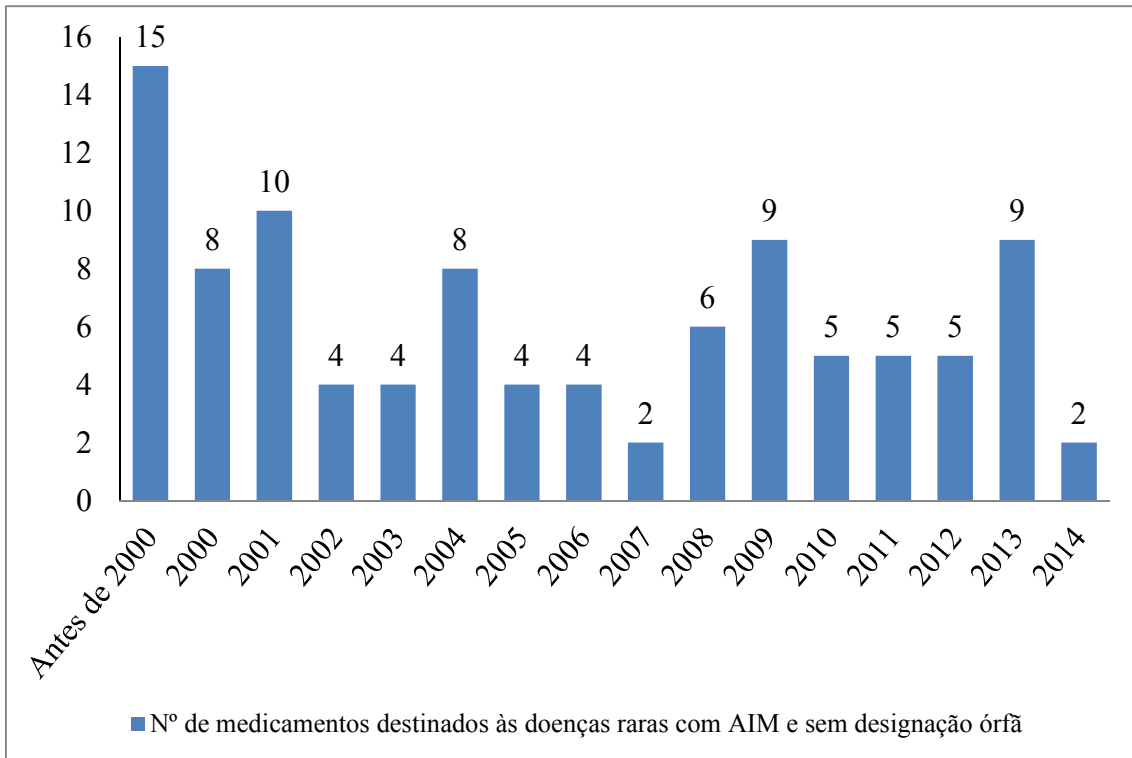


Figura 5: Medicamentos destinados a doenças raras na Europa, com AIM* sem designação de medicamento órfão na Europa (*Autorização de comercialização da Comunidade Europeia no âmbito do procedimento centralizado) (200-2014, julho).

À semelhança dos medicamentos com designação órfã, os medicamentos sem designação órfã estão maioritariamente distribuídos pela área dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, como indicado na figura 6 (Orphanet, 2014).

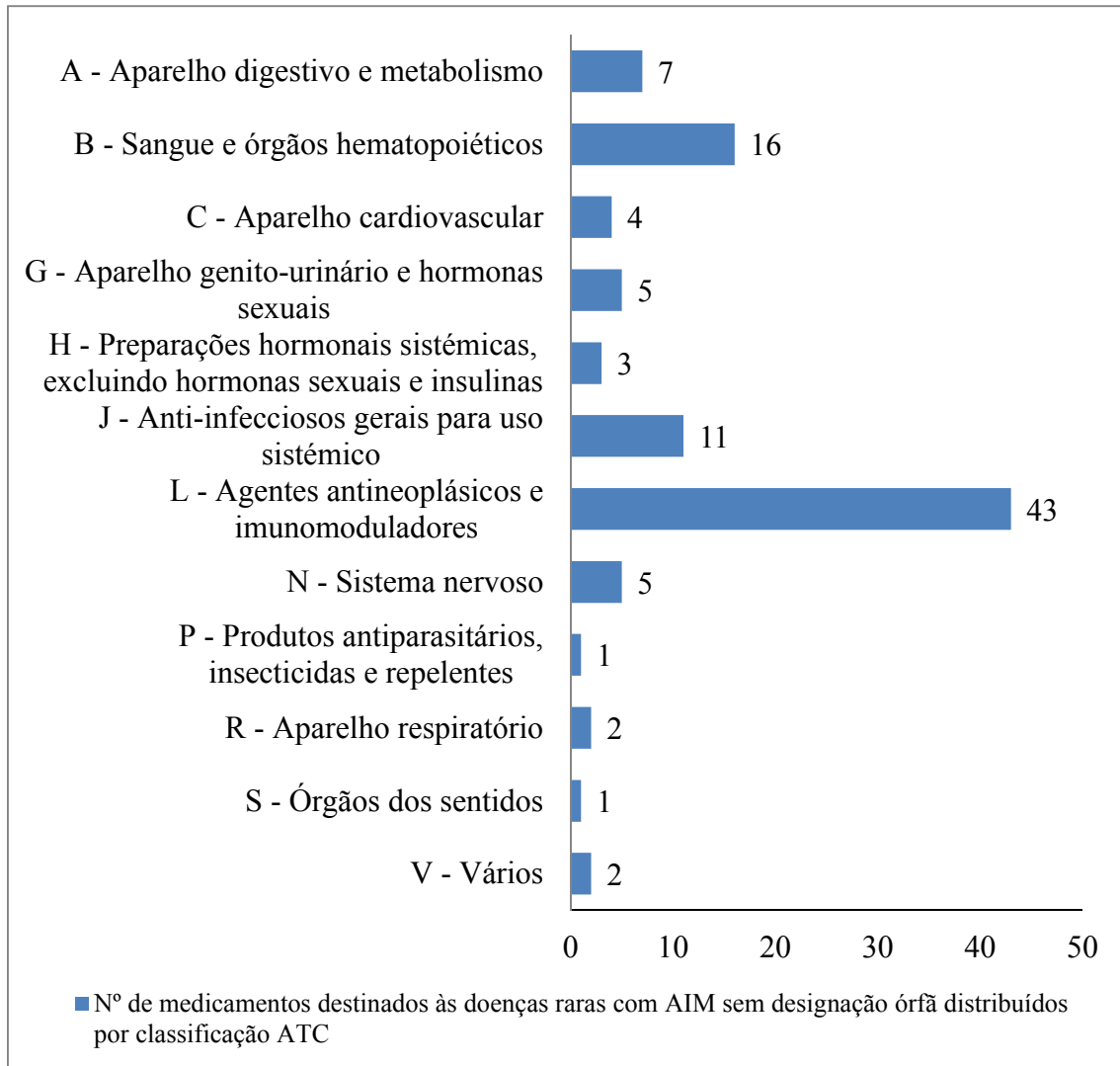


Figura 6: Medicamentos destinados às doenças raras na Europa, com AIM sem designação órfã por classificação ATC (2000-2014, julho).

No ano de 2011 e no ano de 2013, a maior proporção dos medicamentos designados como órfãos foi destinada a doenças que afectam crianças e adultos (48% em 2011 e 47% em 2013), enquanto que, no ano de 2012, foi destinada a doenças que afectam crianças (42%), como pode ser observado na figura 7. (EMA, 2013).

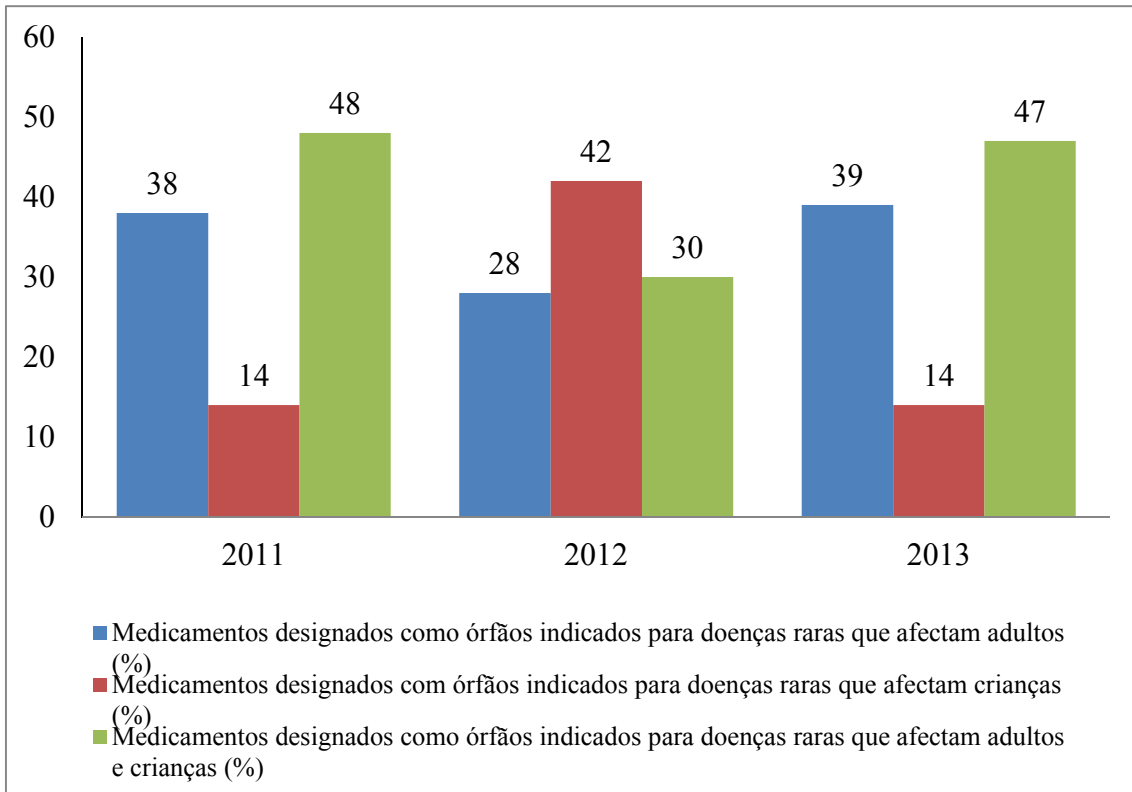


Figura 7: Medicamentos designados como órfãos, indicados para as doenças raras que afectam crianças e adultos (2011-2013).

Em relação ao tempo médio para a obtenção da designação órfã, analisando os anos entre 2011 e 2013, é de salientar que a Comissão Europeia tem diminuído o período para emitir o seu parecer, como indicado na figura 8 (EMA, 2013).

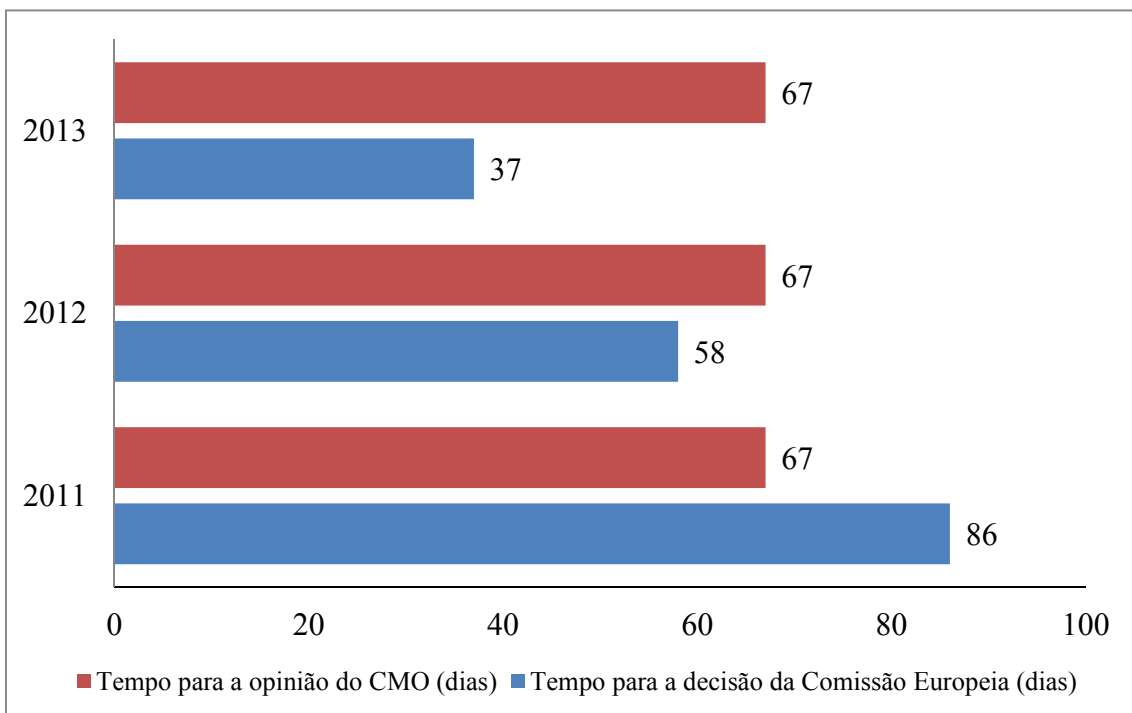


Figura 8: Tempo médio dos procedimentos para obtenção da designação órfã (2011-2013).

No ano 2013, a assistência protocolar foi um dos incentivos mais requisitados, como se pode verificar na figura 9 (EMA, 2013).

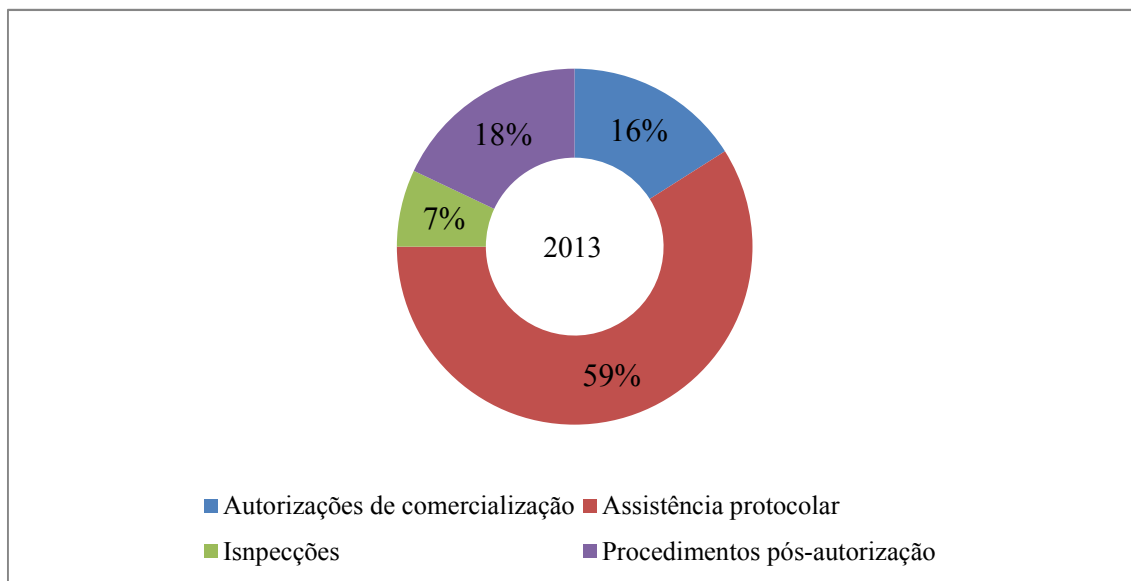


Figura 9: Uso da contribuição especial da UE para os medicamentos órfãos (2013).

X. Conclusão

As doenças raras durante muito tempo foram negligenciadas pela indústria farmacêutica devido ao baixo retorno financeiro dos medicamentos comercializados para estas doenças. Este baixo retorno financeiro deve-se ao facto de o mercado das doenças raras ser muito pequeno e não ser compensatório iniciar a investigação e desenvolvimento de um medicamento dirigido para esse mercado. Para alterar esta situação, a implementação de nova legislação foi necessária, de modo a criar incentivos de forma a alterar esta realidade.

A implementação da legislação relativa aos medicamentos órfãos teve como objectivo incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras. Esta medida foi bem-sucedida, uma vez que o número de medicamentos órfãos aumentou muito, comparativamente ao período que antecedeu a implementação da legislação referente aos medicamentos órfãos.

Os incentivos económicos tiveram um papel-chave para a alteração do panorama europeu em relação aos medicamentos órfãos.

Contudo, muitas doenças raras continuam sem tratamento. O limitado conhecimento das doenças raras; as dificuldades na logística dos ensaios clínicos, devido à baixa prevalência das doenças raras na população; a obtenção incerta do reembolso dos medicamentos, o seu elevado preço e a sua distribuição heterogénea nos Estados-Membros da UE, dificultam o acesso aos medicamentos órfãos; a existência de poucos centros especializados, que permitiriam a realização de um correcto diagnóstico e acompanhamento do doente e a escassez de registos de doentes, são dificuldades, que, de forma consensual, são reconhecidas por todos e que necessitarão de uma nova abordagem.

As alegações da existência de um favorecimento de determinadas classes de doenças, de um monopólio de mercado e do impacto negativo no orçamento dos Estados-Membros da UE respeitante aos medicamentos órfãos, para além da excessiva estratificação das indicações terapêuticas e do uso *off-label* dos medicamentos, da necessidade de uma definição mais clara de medicamentos órfãos e de doença rara, de uma maior colaboração entre o meio académico e indústria farmacêutica, da falta da concentração em doenças realmente raras, da lacuna entre as designações de medicamentos órfãos e a autorização de comercialização de medicamentos órfãos, da necessidade de melhor

coordenação dos incentivos nacionais para o desenvolvimento dos medicamentos órfãos, são assuntos que necessitam de uma melhor clarificação.

Apesar de tudo, a colaboração entre a EMA e a FDA e as associações de doentes parecem ter sido benéficas para o desenvolvimento de medicamentos órfãos.

Todos reconhecem o impacto positivo da legislação europeia relativamente aos medicamentos órfãos, contudo muitos aspectos podem ser melhorados.

XI. Bibliografia

Ballentine, C. (1981). Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident - FDA Consumer Magazine, June 1981 Issue. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/sulfanilamidedisaster/default.htm>>. [Consultado em 27/05/2014].

Basara, L. R. e Montagne, M. (1994). History of drug discovery and the pharmaceutical industry in the United States. In: Basara, L. R. e Montagne, M (Ed.). *Searching for magic bullets: orphan drugs, consumer activism, and pharmaceutical development*. New York, Pharmaceutical Products Press, pp. 1-25.

Brabers, A. *et al.* (2011). Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe?, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(59), pp.1-11.

Comissão Europeia. (2000). Regulamento (CE) nº 847/2000 da Comissão de 27 de abril de 2000, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias de 28.04.2000*, 103(L), pp. 5-8.

Comissão Europeia. (2003). Comunicação da Comissão sobre o Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, *Jornal Oficial da União Europeia de 29.07.2003*, 178(C), pp. 2-8.

Comissão Europeia. (2006^a). Procedures for marketing authorisation: Centralised Procedure. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf>. [Consultado em 24/06/2014].

Comissão Europeia. (2006^b). Regulamento (CE) nº 507/2006 da Comissão de 29 de março de 2006, *Jornal Oficial da União Europeia de 30.3.2006*, 92(L), pp. 6-9.

Comissão Europeia. (2007^a). Doenças Raras: Os Desafios da Europa. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_pt.pdf>. [Consultado em 24/05/2014].

Comissão Europeia. (2007^b). Confidentiality Arrangements concluded between the EU (EC and EMEA) and the US FDA/DHHS - Implementation plan for medicinal products for human use. [Em linha]. Disponível em

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017981.pdf>. [Consultado em 22/07/2014].

Comissão Europeia. (2008). Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões - sobre Doenças Raras: Desafios para a Europa. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/rare_com_pt.pdf>. [Consultado em 06/06/2014].

Comissão Europeia. (2013). Decisão da Comissão de 30 de julho de 2013, *Jornal Oficial da União Europeia de 31.07.2013*, 219(C), pp. 4-7.

Comissão Europeia. (2013^a). Compreender as políticas da União Europeia: Saúde pública. [Em linha]. Disponível em <http://europa.eu/pol/pdf/flipbook/pt/public_health_pt.pdf>. [Consultado em 06/06/2014].

Comissão Europeia. (s.d.). Acção da UE: O que tem feito a UE?. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_pt.htm>. [Consultado em 28/06/2014].

Conselho da União Europeia. (1995). Resolução do Conselho de 20 de dezembro de 1995, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias de 30.12.1995*, 350(C), pp. 3-4.

Conselho da União Europeia. (2009). Recomendação do Conselho de 8 de junho de 2009, *Jornal Oficial da União Europeia de 3.7.2009*, 151(C), pp. 7-10.

Côté, A. e Keating, B. (2012). What Is Wrong with Orphan Drug Policies?, *Value in Health*, 15(8), pp. 1185–1191.

Dantas, N. e Silva, R. (2006). *Medicamentos excepcionais*. Artes Gráficas e Editora Pontual Ltda., Brasília-DF.

Daum, B.; Ducuing, F. e Garcia, J. (2010). Special situations, market fragmentation I: orphan drugs for rare diseases. In: Müller, M. (Ed.). *Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies*. New York, Springer, pp. 369-385.

Dearson, V. (2011). Chapter 11: Orphan Drug Protection. In: Shorthose, S. (Ed.). *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*. 2nd Edition. Alphen aan den Rijn - The Netherlands, Kluwer Law International, pp. 357-384.

Denis, A. *et al.* (2009). *Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs*. Brussels, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).

EMA. (2002). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP): Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003773.pdf>. [Consultado em 16/09/2014].

EMA. (2006). Guideline on clinical trials in small populations. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf>. [Consultado em 23/08/2014].

EMA. (2007^a). Committee for Orphan Medicinal Products: Rules of Procedure [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004736.pdf>. [Consultado em 14/06/2014].

EMA. (2007^b). Orphan drugs and rare diseases at a glance. [Em linha] Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf>. [Consultado em 20/07/2014].

EMA. (2007^c). The European Union and the FDA working together to create Common Application for Orphan Designation for Medicines. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500011002.pdf>. [Consultado em 21/07/2014].

EMA. (2012). Significant benefit of orphan drugs: concepts and future developments. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130376.pdf>. [Consultado em 17/06/2014].

EMA. (2013). Annual Report 2013. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165986.pdf>. [Consultado em 27/08/2014].

EMA. (2014^a). Medicines for rare diseases. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb>. [Consultado em 09/09/2014].

EMA. (2014^b). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2014/07/WC500170014.pdf>. [Consultado em 29/08/2014].

EMA. (2014^c). European public assessment reports: Orphan medicines - Authorised medicine. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125>. [Consultado em 01/09/2014].

EMA. (s.d.^a). Base de dados europeia de notificações de reacções adversas medicamentosas suspeitas: Medicamentos na EU – Procedimento Centralizado. [Em linha]. Disponível em <http://www.adrreports.eu/PT/medicines_in_EU.html>. [Consultado em 08/06/2014].

EMA. (s.d.^b). Orphan incentives. [Em linha]. Disponível em: <www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac0580024c5a>. [Consultado em 25/06/2014].

EMA. (s.d.^c). Incentives. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000060.jsp&mid=WC0b01ac0580024b94>. [Consultado em 25/06/2014].

EURORDIS. (2009). The Voice of 12,000 Patients – Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. [Em linha]. Disponível em <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf>. [Consultado em 10/07/2014].

EURORDIS. (2012^a). Committee for Orphan Medicinal Products. [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/content/committee-orphan-medicinal-products>>. [Consultado em 13/06/2014].

EURORDIS. (2012^b). Promoção do desenvolvimento de medicamentos órfãos: Incentivos proporcionados pelo Regulamento Europeu. [Em linha]. Disponível em

<<http://www.eurordis.org/pt-pt/content/promocao-do-desenvolvimento-de-medicamentos-orfaos>>. [Consultado em 24/06/2014].

EURORDIS. (2014^a). O que é um Programa de Uso Compassivo?. [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/content/o-que-e-um-programa-de-uso-compassivo>>. [Consultado em 05/07/2014].

EURORDIS. (2014^b). Nova secção detalhada do site da EURORDIS explica o Uso Compassivo de medicamentos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/news/nova-seccao-detalhada-do-site-da-eurordis-explica-o-uso-compassivo-de-medicamentos>>. [Consultado em 05/07/2014].

EURORDIS. (2014^c). Prioridades e perspetivas da EURORDIS para 2014. [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/news/prioridades-e-perspetivas-da-eurordis-para-2014>>. [Consultado em 25/08/2014].

EURORDIS. (s.d.). Os “Medicamentos Órfãos”. [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/medicamentos-orfaos>>. [Consultado em 22/05/2014].

Franco, P. (2013). Orphan drugs: the regulatory environment, *Drug Discovery Today*, 18(3/4), pp. 163-172.

Gadelha, C. (2006). Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial, *Revista de Saúde Pública*, 40(N Esp), pp. 11-23.

Gonçalves, A. (2011). Regulamento Europeu relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras. [Em linha]. Disponível em <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile669.pdf>. [Consultado em 06/06/2014].

Heemstra, H. *et al.* (2009). Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters, *Drug Discovery Today*, 14(23/24), pp. 1166-1173.

Ivo, R. (s.d.). A evolução da regulação do medicamento: das primeiras normas do século XX ao actual Estatuto do Medicamento. *In: INFARMED. (Ed.). INFARMED 15 anos: olhar o passado, projectar o futuro.* INFARMED, pp.65-70.

Joppi, R.; Bertele, V. e Garattini, S. (2013). Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU., *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4), pp. 1009-1024.

Lopes, J. (2011). Medicamento – Um valor indiscutível para a Sociedade, *O Valor do Medicamento para a Sociedade*, 5, pp. 32-47.

Orphanet. (2010). Sobre medicamentos órfãos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-medicamentos-orfaos/>>.

[Consultado em 22/05/2014].

Orphanet. (2014). Lista de medicamentos para doenças raras na Europa. [Em linha]. Disponível em <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Lista_de_medicamentos_orfaos_na_europa.pdf>. [Consultado em 29/08/2014].

Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (1999). Regulamento (CE) n° 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias de 22.1.2000*, 18(L), pp. 1-5.

Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (2001). Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, *Jornal Oficial das Comunidades Europeias de 28.11.2001*, 311(L), pp. 67-128.

Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (2004). Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, *Jornal Oficial da União Europeia de 30.04.2004*, 136(L), pp.1-33.

Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (2006). Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006, *Jornal Oficial da União Europeia de 27.12.2006*, 378(L), pp. 1-18.

Picavet, E.; Cassiman, D. e Simoens, S. (2012). Evaluating and improving orphan drug regulations in Europe: A Delphi policy study, *Health Policy*, 108(1), pp. 1-9.

Roos, J.; Hyry, H. e Cox, T. (2010). Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation, *British Medical Journal - BMJ*, 341(c6471).

Schey, C.; Milanova, T. e Hutchings, A. (2011). Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(62), pp. 1-10.

Sepodes, B. e Filipe, H. (s.d.). Doenças Raras e Medicamentos Órfãos, *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 1(2), pp. 73-78.

Shah, R. (2006). Chapter 11: Regulatory framework for the treatment of orphan diseases. In: Mehta, A.; Beck, M. Sunder-Plassmann, G. (Ed.). *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford, Oxford PharmaGenesis.

Shirkey, H. (1999). Editorial Comment: Therapeutic Orphans, *Pediatrics*, 104(3). Pp. 583-584.

Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(42), pp. 1-8.

Tambuyzer, E. (2010). Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions, *Nature Reviews - Drug Discovery*, 9(12), pp. 921-929.

Wästfelt, M., Fadeel, B. e Henter J-I. (2006). A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs, *Journal of Internal Medicine*, 260(1), pp. 1-10.

Weely, S. e Leufkens, H. (2013). Update on 2004 Background Paper, BP 6.19 Rare Diseases. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf>. [Consultado em 10/07/2014].

XII. Anexos

Anexo 1

Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos

REGULAMENTO (CEE) No 2309/93 DO CONSELHO

de 22 de Julho de 1993

que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 235o,

Tendo em conta a proposta da Comissão (1),

Tendo em conta o parecer do Parlamento Europeu (2),

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social (3),

Considerando que a Directiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de Dezembro de 1986, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia (4), instituiu um mecanismo comunitário de concertação, que precede qualquer decisão nacional relativa a medicamentos de alta tecnologia, com vista à tomada de decisões uniformes em toda a Comunidade; que é conveniente prosseguir nesta via, tendo nomeadamente em vista garantir o bom funcionamento do mercado interno no sector farmacêutico;

Considerando que a experiência adquirida com base na Directiva 87/22/CEE comprovou a necessidade do estabelecimento de um procedimento comunitário centralizado de autorização dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente os resultantes da biotecnologia; que este procedimento deve igualmente ser aplicável com relação aos responsáveis pela introdução no mercado de medicamentos de uso humano ou

utilizados em animais destinados ao consumo humano, que contenham novas substâncias activas;

Considerando que, com vista à protecção da saúde pública, é necessário que as decisões relativas à autorização dos referidos medicamentos assentem em critérios científicos objectivos de eficácia, qualidade e segurança do medicamento em questão, independentemente de questões de carácter económico ou outro; que, todavia, os Estados-membros devem excepcionalmente poder proibir a utilização no seu território de medicamentos de uso humano que violem conceitos objectivamente definidos de ordem e moral públicas; que, além disso, a Comunidade poderá não autorizar medicamentos veterinários caso a sua utilização seja contrária às medidas jurídicas estabelecidas pela Comunidade no âmbito da política agrícola comum;

Considerando que, no que respeita aos medicamentos de uso humano, os critérios de eficácia, qualidade e segurança foram objecto de vasta harmonização na Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos (5), na Segunda Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (6), e na Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos

analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos (6);

Considerando que, no que respeita aos medicamentos veterinários, foram obtidos resultados idênticos com a Directiva 81/851/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários (7), e com a Directiva 81/852/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários (8);

Considerando que há que aplicar os mesmos critérios aos medicamentos que devam ser autorizados pela Comunidade;

Considerando que a Comunidade apenas deveria conceder a autorização de introdução no mercado de medicamentos de alta tecnologia após uma avaliação científica específica da máxima qualidade, segurança e eficácia possível, a efectuar no âmbito da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, num processo rápido que assegure uma cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-membros;

Considerando que a Directiva 93/39/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes aos medicamentos (9), estabelece que, caso haja desacordo entre os Estados-membros quanto à eficácia, qualidade ou segurança de um medicamento sujeito ao procedimento descentralizado comunitário de autorização, a questão deve ser solucionada através de uma decisão comunitária de carácter vinculativo, após avaliação científica das questões envolvidas a nível da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos; que foram estabelecidas disposições análogas no que respeita aos medicamentos veterinários,

através da Directiva 93/40/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, que altera as Directivas 81/851/CEE e 81/852/CEE relativas à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários (10);

Considerando que a Comunidade deve dispor dos meios necessários para proceder à avaliação científica dos medicamentos submetidos para autorização, em conformidade com o procedimento descentralizado; que, além disso, para que se verifique a harmonização efectiva das decisões administrativas adoptadas pelos Estados-membros respeitantes a medicamentos específicos submetidos para autorização em conformidade com o procedimento descentralizado, se torna necessário dotar a Comunidade de meios para a superação de divergências entre os Estados-membros no que respeita à eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos;

Considerando que se torna, portanto, necessário criar uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (a seguir denominada «agência»);

Considerando que a principal atribuição da agência deve ser emitir pareceres científicos da máxima qualidade possível à atenção das instituições comunitárias e dos Estados-membros, para o exercício das competências que a legislação comunitária lhes confere no domínio dos medicamentos, no que respeita à autorização e fiscalização dos mesmos;

Considerando que é necessário assegurar uma cooperação estreita entre a agência e os cientistas que exercem a sua actividade nos Estados-membros;

Considerando que, por conseguinte, deve ser atribuído ao Comité das especialidades farmacêuticas, instituído pela Segunda Directiva 75/319/CEE, a responsabilidade exclusiva pela elaboração dos pareceres da

agência em todas as questões relativas aos medicamentos de uso humano; que, no que respeita aos medicamentos veterinários, esta responsabilidade deve ser atribuída ao Comité dos medicamentos veterinários, instituído pela Directiva 81/851/CEE;

Considerando que a instituição da agência possibilitará o reforço do papel e da independência científicos destes dois comités, nomeadamente através do estabelecimento de um secretariado técnico e administrativo permanente;

Considerando que é igualmente necessário prever disposições relativas ao controlo dos medicamentos já autorizados na Comunidade, e, nomeadamente, ao acompanhamento intensivo das reacções adversas aos referidos medicamentos, através de acções comunitárias de farmacovigilância, por forma a garantir a rápida retirada do mercado de qualquer medicamento que apresente um grau de risco inaceitável em condições normais de utilização;

Considerando que deve igualmente ser atribuída à Comissão, funcionando em estreita cooperação com a agência, e após consulta aos Estados-membros, a missão de coordenação do desempenho das várias responsabilidades de fiscalização dos Estados-membros, nomeadamente o fornecimento de informações sobre medicamentos, o acompanhamento da observância das boas práticas de fabrico, de laboratório e de clínica;

Considerando que a agência deve igualmente ser responsável pela coordenação das actividades dos Estados-membros em matéria de controlo das reacções adversas aos medicamentos (farmacovigilância);

Considerando que importa prever a introdução progressiva de procedimentos comunitários de autorização de medicamentos a par dos procedimentos nacionais dos Estados-membros já

amplamente harmonizados nas Directivas 65/65/CEE, 75/319/CEE e 81/851/CEE; considerando que é, portanto, adequado restringir na primeira fase a obrigação de utilização do novo procedimento comunitário aos medicamentos; que o âmbito dos procedimentos comunitários deve ser revisto à luz da experiência adquirida, o mais tardar seis anos após a entrada em vigor do presente regulamento;

Considerando a possibilidade de certos riscos para o ambiente estarem associados a medicamentos que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados; que, além disso, é necessário proceder a uma avaliação dos riscos ambientais de tais produtos do tipo da constante da Directiva 90/220/CEE do Conselho, de 23 de Abril de 1990, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados (11), bem como a uma avaliação da eficácia, qualidade e segurança dos produtos em questão mediante um procedimento comunitário único;

Considerando que, para a adopção de um sistema uniforme ao nível comunitário, tal como o prevê o presente regulamento, o Tratado não prevê outros poderes para além dos do artigo 235o,

**ADOPTOU O PRESENTE
REGULAMENTO:**

TÍTULO I

DEFINIÇÕES E ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Artigo 1o

O presente regulamento destina-se ao estabelecimento de procedimentos comunitários de autorização e fiscalização

de medicamentos de uso humano e veterinário e à criação de uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

As disposições previstas no presente regulamento não afectam as competências das autoridades dos Estados-membros em matéria de fixação dos preços dos medicamentos ou da sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de saúde atendendo a condicionalismos de natureza sanitária, económica e social. Os Estados-membros podem designadamente escolher, no âmbito da autorização de introdução no mercado, as indicações terapêuticas e a extensão dos tratamentos que serão cobertos pelos respectivos organismos de segurança social.

Artigo 2o

São aplicáveis no âmbito do presente regulamento as definições constantes do artigo 1o da Directiva 65/65/CEE e do no 2 do artigo 1o da Directiva 81/851/CEE.

O responsável pela introdução no mercado dos medicamentos abrangidos pelo presente regulamento deve estar estabelecido na Comunidade.

Artigo 3o

1. Nenhum medicamento constante da parte A do anexo pode ser introduzido no mercado comunitário sem que tenha sido objecto de autorização de introdução no mercado pela Comunidade, em conformidade com o disposto no presente regulamento.

2. O responsável pela introdução no mercado de um medicamento constante da parte B do anexo pode requerer que a autorização de introdução no mercado seja concedida pela Comunidade, em

conformidade com o disposto no presente regulamento.

3. Antes da entrada em vigor do presente regulamento e após consulta ao Comité das especialidades farmacêuticas, as partes A e B do anexo serão, no referente aos medicamentos de uso humano, objecto de nova análise em função do progresso técnico e científico, a fim de lhes serem eventualmente introduzidas as necessárias alterações, a adoptar de acordo com o procedimento referido no artigo 72o

4. Antes da entrada em vigor do presente regulamento e após consulta ao Comité dos medicamentos veterinários, as partes A e B do anexo serão, no referente aos medicamentos de uso veterinário, objecto de nova análise em função do progresso técnico e científico, a fim de lhes serem eventualmente introduzidas as necessárias alterações, a adoptar de acordo com o procedimento referido no artigo 72o

5. Os procedimentos referidos nos nos 3 e 4 permanecerão aplicáveis após a entrada em vigor do presente regulamento.

Artigo 4o

1. Para obter a autorização requerida no artigo 3o, o responsável pela introdução no mercado deve apresentar um pedido à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a seguir denominada «agência», criada pelo título IV.

2. A Comunidade emite e fiscaliza as autorizações de introdução no mercado de medicamentos de uso humano nos termos do título II.

3. A Comunidade emite e fiscaliza as autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários nos termos do título III.

TÍTULO II

AUTORIZAÇÃO E FISCALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

CAPÍTULO I

Apresentação e análise dos pedidos -
autorização - renovação da autorização

Artigo 5o

O Comité das especialidades farmacêuticas, instituído pelo artigo 8o da Directiva 75/319/CEE, no presente título designado por «comité», será responsável pela formulação do parecer da agência relativo a quaisquer questões referentes à aceitabilidade dos processos apresentados de acordo com o procedimento centralizado, à autorização, às modificações, à suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano, em conformidade com o disposto no presente título, bem como à farmacovigilância.

Artigo 6o

1. Os pedidos de autorização de medicamentos de uso humano devem ser acompanhados da informação e dos documentos referidos nos artigos 4o e 4oA da Directiva 65/65/CEE, no anexo da Directiva 75/318/CEE e no artigo 2o da Directiva 75/319/CEE.

2. Quando se trate de medicamentos que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados, na aceção dos nos 1 e 2 do artigo 2o da Directiva 90/220/CEE, o pedido deve ser acompanhado por:

- uma cópia da autorização ou autorizações escritas da autoridade competente para a

libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados, para fins de investigação ou de desenvolvimento, como previsto na parte B da Directiva 90/220/CEE,

- uma documentação técnica completa com as informações requeridas nos anexos II e III da Directiva 90/220/CEE e uma avaliação do risco ambiental assente nesta informação; os resultados de quaisquer pesquisas realizadas para efeitos de investigação ou desenvolvimento.

Os artigos 11o a 18o da Directiva 90/220/CEE não são aplicáveis aos medicamentos de uso humano que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados.

3. O pedido deve vir igualmente acompanhado da taxa a pagar à agência pela análise do mesmo.

4. A agência deve assegurar que o parecer do comité seja emitido no prazo de 210 dias após a recepção de um pedido válido.

No que respeita aos medicamentos que contêm ou são compostos por organismos geneticamente modificados, o parecer do comité deve atender aos requisitos de segurança ambiental estabelecidos na Directiva 90/220/CEE, a fim de garantir que serão tomadas todas as medidas necessárias destinadas a evitar efeitos indesejáveis para a saúde humana e o ambiente eventualmente resultantes da libertação deliberada no ambiente ou da introdução no mercado de organismos geneticamente modificados. No decorrer da avaliação dos pedidos de autorização de introdução no mercado relativos a produtos que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados, o relator procederá a consultas adequadas com as instâncias criadas pela Comunidade ou os Estados-membros em conformidade com a Directiva 90/220/CEE.

5. Em consulta com a agência, os Estados-membros e as partes interessadas, a Comissão deve elaborar instruções pormenorizadas sobre o modo como devem ser apresentados os pedidos de autorização.

Artigo 7o

Para efeitos da elaboração do parecer, o comité:

a) Deve verificar que as informações e os documentos apresentados em conformidade com o artigo 6o correspondem aos requisitos das Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE e determinar se estão preenchidas as condições especificadas no presente regulamento para a emissão da autorização de introdução no mercado;

b) Pode solicitar que um laboratório oficial ou um laboratório designado para o efeito ensaie o medicamento, as suas matérias-primas, e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros constituintes, por forma a certificar-se de que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no pedido são satisfatórios;

c) Pode, se necessário, exigir que o requerente complete num determinado prazo as informações que acompanham o requerimento. Quando o comité faz uso desta prerrogativa, fica suspenso o prazo fixado no artigo 6o até ao momento em que seja fornecida a informação suplementar exigida. Este prazo fica igualmente suspenso durante o tempo necessário ao requerente para preparar esclarecimentos orais ou escritos.

Artigo 8o

1. A pedido escrito do comité, os Estados-membros devem fornecer as informações

que comprovem que o fabricante de um medicamento, ou o importador de um medicamento de um país terceiro, está habilitado a fabricar o medicamento em questão e/ou a executar os ensaios de controlo necessários, em conformidade com a informação e os documentos apresentados nos termos do artigo 6o

2. Quando tal se afigure necessário para completar a análise do pedido, o comité pode exigir do requerente a inspecção especial do local de fabrico do medicamento em questão. A inspecção deve ser efectuada no prazo referido no artigo 6o, por inspectores devidamente qualificados dos Estados-membros que, se necessário, poderão ser acompanhados por um relator ou por um perito designados pelo comité.

Artigo 9o

1. Quando o comité for do parecer que:

- o pedido não satisfaz os critérios de autorização estabelecidos no presente regulamento, ou

- deve ser alterado o resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 6o, ou

- o rótulo ou o folheto informativo do produto não satisfazem o disposto na Directiva 92/27/CEE do Conselho, relativa à rotulagem e à bula dos medicamentos para uso humano (12), ou

- a autorização deve ser concedida sob reserva do disposto no nº 2 do artigo 13o,

a agência deve informar imediatamente o requerente desse facto. No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o requerente pode comunicar à agência por escrito a sua intenção de interpor recurso. Neste caso, deverá apresentar à agência a

fundamentação pormenorizada do recurso no prazo de 60 dias a contar da data de recepção do parecer. No prazo de 60 dias a contar da recepção da fundamentação do recurso, o comité determinará se o seu parecer deve ou não ser revisto, sendo as conclusões adoptadas sobre o recurso apenas ao relatório de avaliação referido no no 2.

2. No prazo de 30 dias após a sua adopção, a agência enviará à Comissão, aos Estados-membros e ao requerente o parecer definitivo do comité, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento e fundamentando as suas conclusões.

3. Se o parecer for favorável à concessão da autorização de introdução no mercado, serão anexados ao parecer os seguintes documentos:

- a) Um projecto de resumo das características do produto, nos termos do artigo 4oA da Directiva 65/65/CEE;
- b) A exposição pormenorizada de todas as condições ou restrições a impor ao fornecimento do medicamento em questão, incluindo as condições em que o medicamento pode ser fornecido a doentes, tendo em conta os critérios estabelecidos na Directiva 92/26/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à classificação dos medicamentos para uso humano (13), sem prejuízo do disposto no no 4 do artigo 3o da referida directiva;
- c) O projecto de rotulagem e de folheto informativo proposto pelo requerente, apresentado em conformidade com a Directiva 92/27/CEE, sem prejuízo do no 2 do seu artigo 7o;
- d) O relatório de avaliação.

Artigo 10o

1. No prazo de 30 dias após a recepção do parecer, a Comissão deve elaborar um projecto de decisão a tomar quanto ao pedido, tendo em conta o direito comunitário.

No caso de um projecto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, devem ser anexados os documentos referidos no no 3, alíneas a) a c), do artigo 9o

No caso excepcional em que o projecto de decisão não corresponde ao parecer da agência, a Comissão deve fundamentar pormenorizadamente num anexo os motivos de quaisquer divergências.

A Comissão enviará o projecto de decisão aos Estados-membros e ao requerente.

2. A decisão final sobre o pedido será adoptada em conformidade com o procedimento previsto no artigo 73o

3. O regulamento interno do comité a que se refere o artigo 73o será adaptado por forma a ter em conta as atribuições que lhe incumbem nos termos do presente regulamento.

Essas adaptações consistem no seguinte:

- excepto nos casos previstos no terceiro parágrafo do no 1, o parecer do comité permanente será dado por escrito,
- os Estados-membros disporão de pelo menos 28 dias para enviar à Comissão observações por escrito sobre o projecto de decisão,
- os Estados-membros poderão solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido no comité permanente, fundamentando pormenorizadamente a sua pretensão.

Se a Comissão considerar que as observações escritas apresentadas por um Estado-membro levantam novas questões importantes de carácter científico ou

técnico que não tenham sido abordadas no parecer da agência, o presidente interromperá o processo, remetendo de novo o pedido para a agência, para uma análise mais aprofundada.

A Comissão tomará as disposições necessárias à execução do presente número em conformidade com o procedimento previsto no artigo 72o

4. A agência informará da decisão final todos os interessados que o solicitem.

Artigo 11o

Sem prejuízo da aplicação de outras disposições do direito comunitário, a autorização prevista no artigo 3o deve ser recusada se, após verificação da informação e dos documentos apresentados em conformidade com o artigo 6o, se constatar que a eficácia, a qualidade ou a segurança do medicamento não foram comprovadas pelo requerente de forma adequada ou suficiente.

A autorização deve igualmente ser recusada se a informação e os documentos fornecidos pelo requerente em conformidade com o artigo 6o forem incorrectos ou se o rótulo ou os folhetos informativos propostos pelo requerente não forem conformes com a Directiva 92/27/CEE.

Artigo 12o

1. Sem prejuízo do disposto no artigo 6o da Directiva 65/65/CEE, a autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o procedimento previsto no presente regulamento é válida em toda a Comunidade. A autorização confere a cada Estado-membro os mesmos direitos e obrigações que uma autorização de introdução no mercado concedida por

esse Estado-membro em conformidade com o artigo 3o da Directiva 65/65/CEE.

Os medicamentos autorizados serão inscritos no Registo Comunitário dos Medicamentos, sendo-lhes atribuído um número que deve figurar na embalagem.

2. A recusa de uma autorização comunitária de introdução no mercado constitui proibição em toda a Comunidade da introdução no mercado do medicamento em questão.

3. As autorizações de introdução no mercado serão publicadas no Jornal Oficial das Comunidades Europeias com indicação, nomeadamente, da data de concessão e do respectivo número do registo comunitário.

4. A pedido de qualquer interessado, a agência facultará o relatório de avaliação do medicamento elaborado pelo Comité das especialidades farmacêuticas, bem como a fundamentação do seu parecer favorável à concessão da autorização, omitindo quaisquer informações abrangidas pelo sigilo comercial.

Artigo 13o

1. A autorização é válida por cinco anos, podendo ser renovada por iguais períodos, mediante requerimento do seu titular apresentado pelo menos três meses antes do termo da autorização, após análise pela agência de um processo com os dados relativos à farmacovigilância.

2. Em circunstâncias excepcionais, e após consulta do requerente, uma autorização pode ser submetida a determinadas obrigações específicas, reavaliadas anualmente pela agência.

Estas decisões excepcionais apenas poderão ser tomadas por motivos objectivos e comprováveis, devendo

basear-se num dos motivos enumerados na parte IV G do anexo à Directiva 75/318/CEE.

3. Alguns produtos poderão ser autorizados para serem utilizados apenas em meio hospitalar ou para serem receitados por determinados especialistas.

4. Os medicamentos que tenham sido autorizados pela Comunidade em conformidade com o disposto no presente regulamento beneficiarão do período de protecção de dez anos referido no no 2, ponto 8, do artigo 4o da Directiva 65/65/CEE.

Artigo 14o

A concessão da autorização não afecta a responsabilidade civil e penal, nos Estados-membros, do fabricante e, eventualmente, do responsável pela introdução do medicamento no mercado.

CAPÍTULO 2

Fiscalização e sanções

Artigo 15o

1. Após a concessão de uma autorização emitida em conformidade com o presente regulamento, e no que respeita aos métodos de fabrico e controlo previstos nos pontos 4 e 7 do no 2 do artigo 4o da Directiva 65/65/CEE, o responsável pela introdução do medicamento no mercado deve atender aos progressos técnicos e científicos e introduzir todas as alterações necessárias para que o medicamento seja fabricado e controlado segundo métodos científicos geralmente aceites. O responsável pela introdução no mercado deve solicitar uma autorização para estas

alterações em conformidade com o presente regulamento.

2. O responsável pela introdução no mercado deve comunicar de imediato à agência, à Comissão e aos Estados-membros quaisquer novas informações que possam implicar a alteração das informações e documentos referidos nos artigos 6o e 9o ou do resumo aprovado das características do produto. O responsável pela introdução no mercado deve, nomeadamente, comunicar de imediato à agência, à Comissão e aos Estados-membros quaisquer proibições ou restrições impostas pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento for comercializado e quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação das vantagens e riscos do medicamento em questão.

3. Se pretender introduzir quaisquer alterações às informações ou documentos referidos nos artigos 6o e 9o, o responsável pela introdução no mercado deve apresentar à agência um pedido nesse sentido.

4. A Comissão, em consulta com a agência, adoptará medidas adequadas para a análise das modificações aos termos da autorização de introdução no mercado.

As referidas medidas devem prever igualmente um sistema de notificação ou procedimentos administrativos para as modificações menores e definir com precisão a noção de «modificação menor».

Estas disposições serão adoptadas pela Comissão sob a forma de um regulamento de execução segundo o procedimento previsto no artigo 72o

Artigo 16o

No caso de medicamentos fabricados na Comunidade, as autoridades de fiscalização serão as autoridades competentes do(s) Estado(s)-membro(s) que tenham concedido a autorização de fabrico prevista no artigo 16o da Directiva 75/319/CEE para o medicamento em questão.

No caso de medicamentos importados de países terceiros, as autoridades de fiscalização serão as autoridades competentes dos Estados-membros em que se efectuam os controlos previstos no no 1, alínea b), do artigo 22o da Directiva 75/319/CEE, a menos que tenham sido acordadas medidas adequadas entre a Comunidade e o país exportador para assegurar que esses controlos se efectuam no país exportador e que o fabricante aplica normas de bom fabrico, no mínimo equivalentes às estabelecidas pela Comunidade.

Um Estado-membro pode solicitar a assistência de outro Estado-membro ou da agência.

Artigo 17o

1. Incumbe às autoridades de fiscalização verificar, em nome da Comunidade, que o titular da autorização de introdução no mercado ou o fabricante, ou o importador de países terceiros cumprem o estatuído no capítulo IV da Directiva 75/319/CEE, bem como fiscalizar estas pessoas em conformidade com o capítulo V da Directiva 75/319/CEE.

2. Quando, em conformidade com o no 2 do artigo 30o da Directiva 75/319/CEE, a Comissão é informada de divergências graves entre os Estados-membros sobre se um titular de uma autorização de introdução no mercado, um fabricante, ou um importador estabelecido na Comunidade estão a cumprir ou não as exigências referidas no no 1, a Comissão

pode, após consulta aos Estados-membros em questão, solicitar que um inspector da autoridade de fiscalização proceda a uma nova inspecção do titular da autorização, do fabricante ou do importador; esse inspector poderá ser acompanhado por um inspector de um Estado-membro que não seja parte no litígio e/ou por um relator ou perito designados pelo comité.

3. Sem prejuízo de quaisquer acordos que tenham sido concluídos entre a Comunidade e países terceiros nos termos do segundo parágrafo do artigo 16o, a Comissão, após ter recebido um pedido fundamentado de um Estado-membro, do Comité das especialidades farmacêuticas, ou por sua própria iniciativa, pode pedir a inspecção de um fabricante estabelecido num país terceiro. A inspecção será realizada por inspectores qualificados dos Estados-membros, que podem ser acompanhados, se necessário, por um relator ou perito designados pelo comité. O relatório dos inspectores deve ser colocado à disposição da Comissão, dos Estados-membros e do Comité das especialidades farmacêuticas.

Artigo 18o

1. Quando as autoridades de fiscalização ou as autoridades competentes de qualquer outro Estado-membro forem de parecer que o fabricante ou o importador de países terceiros deixaram de cumprir as obrigações fixadas no capítulo IV da Directiva 75/319/CEE, devem imediatamente informar o comité e a Comissão, apresentando fundamentação pormenorizada e indicando as medidas que propõem.

O mesmo se aplica quando um Estado-membro ou a Comissão consideram que deve ser aplicada ao medicamento em questão uma das medidas previstas nos capítulos V ou V A da Directiva 75/319/CEE ou quando o Comité das

especialidades farmacêuticas emite um parecer nesse sentido em conformidade com o artigo 20o

2. A Comissão, em consulta com a agência, analisará de imediato os motivos apresentados pelo Estado-membro em causa. A Comissão pode solicitar o parecer do comité num prazo por ela a determinar em função da urgência da questão. Sempre que possível, o responsável pela introdução no mercado deve ser convidado a apresentar explicações orais ou escritas.

3. A Comissão elaborará um projecto da decisão a tomar, que será adoptada em conformidade com o artigo 10o

Contudo, se um Estado-membro tiver invocado o disposto no no 4, o prazo previsto no artigo 73o será reduzido para 15 dias do ano civil.

4. Sempre que seja indispensável tomar medidas urgentes para a protecção da saúde humana ou animal, ou do ambiente, um Estado-membro pode suspender, no seu território, a utilização de um medicamento autorizado em conformidade com o presente regulamento. O mais tardar no dia útil seguinte, deve informar a Comissão e os outros Estados-membros sobre os motivos que presidem a essa medida. A Comissão analisará de imediato os motivos invocados pelo Estado-membro, em conformidade com o no 2, e dará início ao procedimento previsto no no 3.

5. Um Estado-membro que tenha adoptado as medidas suspensivas referidas no no 4 pode mantê-las em vigor até que tenha sido tomada uma decisão definitiva, em conformidade com o procedimento previsto no no 3.

6. A agência informará da decisão final todos os interessados que o solicitem.

CAPÍTULO 3

Farmacovigilância

Artigo 19o

Para efeitos do disposto no presente capítulo, são aplicáveis as definições constantes do artigo 29oB da Directiva 75/319/CEE.

Artigo 20o

A agência, em cooperação estreita com os sistemas nacionais de farmacovigilância, criados em conformidade com o artigo 29oA da Directiva 75/319/CEE, recebe toda a informação pertinente relativa a suspeitas de reacções adversas aos medicamentos autorizados na Comunidade nos termos do presente regulamento. Se necessário, o comité poderá formular, nos termos do artigo 5o, pareceres sobre as medidas necessárias para assegurar uma utilização racional de tais medicamentos. Essas medidas serão adoptadas em conformidade com o procedimento fixado no artigo 18o

O responsável pela introdução no mercado e as autoridades competentes dos Estados-membros devem assegurar que sejam comunicadas à agência, em conformidade com o disposto no presente regulamento, todas as informações pertinentes relativas a suspeitas de reacções adversas aos medicamentos autorizados nos termos do presente regulamento.

Artigo 21o

O responsável pela introdução no mercado de um medicamento autorizado pela Comunidade em conformidade com o disposto no presente regulamento deve ter permanente e continuamente à sua

disposição uma pessoa com as qualificações apropriadas em matéria de farmacovigilância.

A esta pessoa incumbirá:

- a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas, comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação médica da empresa, seja recolhida, avaliada e coligida por forma a estar acessível num único local para toda a Comunidade;
- b) Preparar os relatórios referidos no artigo 22o e submetê-los às autoridades competentes dos Estados-membros e à agência em conformidade com o disposto no presente regulamento;
- c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes para obter informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento em questão.

Artigo 22o

1. O responsável pela introdução no mercado de um medicamento autorizado em conformidade com o disposto no presente regulamento deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas no interior da Comunidade, para as quais tenha sido alertado por um profissional de saúde, sejam registadas e comunicadas de imediato aos Estados-membros em cujo território o incidente se verificou ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

O responsável pela introdução no mercado deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas

ocorridas num país terceiro sejam de imediato comunicadas aos Estados-membros e à agência ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

O procedimento da comunicação de suspeitas de reacções adversas inesperadas não graves, ocorridas na Comunidade ou num país terceiro, será adoptado em conformidade com o artigo 26o

2. Além disso, o responsável pela introdução no mercado deverá manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de reacções adversas que se verifiquem na Comunidade ou fora dela e que lhe sejam comunicadas por um profissional de saúde. A menos que tenham sido fixadas outras condições para a concessão da autorização de introdução no mercado pela Comunidade, estes registos devem ser comunicados à agência ou aos Estados-membros de imediato, mediante pedido, ou pelo menos semestralmente, nos primeiros dois anos após a autorização, e anualmente, nos três anos seguintes. Em seguida, os registos deverão ser submetidos de cinco em cinco anos, juntamente com o pedido de renovação da autorização, ou de imediato, mediante solicitação. Estes registos deverão ser acompanhados por uma avaliação científica.

Artigo 23o

Cada Estado-membro assegurará que todos os casos de suspeita de reacções adversas graves a um medicamento autorizado em conformidade com o disposto no presente regulamento, que se verifiquem no seu território e lhe sejam comunicados, são registados e transmitidos imediatamente à agência e ao responsável pela introdução no mercado ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

A agência transmitirá a informação aos sistemas nacionais de farmacovigilância.

Artigo 24o

A Comissão, em consulta com a agência, os Estados-membros e as partes interessadas, deve elaborar instruções para recolha, verificação e apresentação dos relatórios de reacções adversas.

A agência, em consulta com os Estados-membros e a Comissão, criará uma rede informática para a rápida transmissão de dados entre as autoridades competentes da Comunidade em caso de alerta relacionado com fabrico defeituoso, reacções adversas graves e outros dados de farmacovigilância sobre medicamentos comercializados na Comunidade.

Artigo 25o

A agência colaborará com a Organização Mundial de Saúde em matéria de farmacovigilância internacional e tomará as medidas necessárias para comunicar prontamente à Organização Mundial de Saúde todas as informações apropriadas sobre as medidas tomadas na Comunidade que possam ser relevantes para a protecção da saúde pública nos países terceiros e enviará cópia das mesmas à Comissão e aos Estados-membros.

Artigo 26o

Qualquer alteração que seja necessário introduzir para actualizar as disposições do presente capítulo, por forma a ter em conta os avanços científicos e técnicos, será adoptada em conformidade com o disposto no artigo 72o

TÍTULO III

AUTORIZAÇÃO E FISCALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

CAPÍTULO 1

Apresentação e análise dos pedidos -
autorização - renovação da autorização

Artigo 27o

O Comité dos medicamentos veterinários, instituído pelo artigo 16o da Directiva 81/851/CEE, no presente título designado por «Comité», será responsável pela formulação do parecer da agência relativo a quaisquer questões referentes à aceitabilidade dos dossiers apresentados de acordo com o procedimento centralizado, à autorização, às modificações, à suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários, em conformidade com o disposto no presente título e com a farmacovigilância.

Artigo 28o

1. Os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários devem ser acompanhados da informação e dos documentos referidos nos artigos 5o, 5oA e 7o da Directiva 81/851/CEE.

2. Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados na acepção dos nos 1 e 2 do artigo 2o da Directiva 90/220/CEE, o pedido deve ser acompanhado por:

- uma cópia da(s) autorização(ões) escrita(s) da autoridade competente para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados, para fins de investigação ou de

desenvolvimento, como previsto na parte B da Directiva 90/220/CEE,

- uma documentação técnica completa com as informações requeridas nos anexos II e III da Directiva 90/220/CEE e uma avaliação do risco ambiental assente nesta informação; os resultados de quaisquer pesquisas realizadas para efeitos de investigação ou desenvolvimento.

Os artigos 11o a 18o da Directiva 90/220/CEE não são aplicáveis aos medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados.

3. O pedido deve vir igualmente acompanhado da taxa a pagar à agência pela análise do mesmo.

4. A agência deve assegurar que o parecer do comité seja emitido no prazo de 210 dias após a recepção de um pedido válido.

No que respeita aos medicamentos veterinários que contêm ou são compostos por organismos geneticamente modificados, o parecer do comité deve atender aos requisitos de segurança ambiental estabelecidos na Directiva 90/220/CEE, de forma a garantir que serão tomadas todas as medidas necessárias para evitar efeitos indesejáveis para a saúde humana e animal e para o ambiente que possam advir da libertação deliberada no ambiente ou da comercialização de organismos geneticamente modificados. No decorrer da avaliação dos pedidos de autorização de introdução no mercado relativos a produtos que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados, o relator procederá a consultas adequadas com as instâncias criadas pela Comunidade ou os Estados-membros em conformidade com a Directiva 90/220/CEE.

5. Em consulta com a agência, os Estados-membros e as partes interessadas, a Comissão deve elaborar instruções

pormenorizadas sobre o modo como devem ser apresentados os pedidos de autorização.

Artigo 29o

Para efeitos de elaboração do parecer, o comité:

a) Deve verificar que as informações e os documentos apresentados em conformidade com o artigo 28o correspondem aos requisitos das Directivas 81/851/CEE e 81/852/CEE e determinar se estão preenchidas as condições especificadas no presente regulamento para a emissão da autorização de introdução no mercado;

b) Pode solicitar que um laboratório oficial ou um laboratório designado para o efeito ensaie o medicamento, as suas matérias-primas, e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros constituintes, por forma a certificar-se de que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no requerimento são satisfatórios;

c) Pode solicitar que um laboratório oficial ou designado para este efeito verifique, utilizando amostras fornecidas pelo requerente, que o método de controlo analítico proposto pelo requerente em conformidade com o ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 5o da Directiva 81/851/CEE é adequado para ensaios de rotina destinados a detectar a presença do medicamento veterinário em questão a níveis superiores ao limite máximo de resíduos aceite pela Comunidade, em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) no 2377/90 do Conselho, de 26 de Junho de 1990, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal (14);

d) Pode, se necessário, exigir que o requerente complete num determinado prazo as informações que acompanham o pedido. Quando o comité faz uso desta prerrogativa, fica suspenso o prazo fixado no artigo 28o até ao momento em que seja fornecida a informação suplementar exigida. Este prazo fica igualmente suspenso durante o tempo necessário ao requerente para preparar esclarecimentos orais ou escritos.

Artigo 30o

1. A pedido escrito do comité, os Estados-membros devem fornecer as informações que comprovem que o fabricante de um medicamento, ou o importador de um medicamento de um país terceiro, está habilitado a fabricar o medicamento em questão e/ou a executar os ensaios de controlo necessários, em conformidade com a informação e os documentos apresentados nos termos do artigo 28o

2. Quando tal se afigura necessário para completar a análise do pedido, o comité pode exigir do requerente a inspecção especial do local de fabrico do medicamento em questão. A inspecção deve ser efectuada no prazo referido no artigo 28o por inspectores devidamente qualificados dos Estados-membros que, se necessário, poderão ser acompanhados por um relator ou por um perito designados pelo comité.

Artigo 31o

1. Quando o comité for do parecer que:

- o pedido não satisfaz os critérios de autorização estabelecidos no presente regulamento, ou

- deve ser alterado o resumo das características do produto proposto pelo

requerente em conformidade com o artigo 28o, ou

- o rótulo ou o folheto informativo do produto não satisfazem o disposto na Directiva 81/851/CEE, ou

- a autorização deve ser concedida sob reserva do disposto no no 2 do artigo 35o,

a agência informa imediatamente o requerente desse facto. No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o requerente pode comunicar à agência por escrito a sua intenção de interpor recurso. Nesse caso, fornecerá à agência a fundamentação pormenorizada do recurso no prazo de 60 dias a contar da recepção do parecer. No prazo de 60 dias após a recepção da fundamentação do recurso, o comité determinará se o seu parecer deve ou não ser revisto, sendo as conclusões adoptadas sobre o recurso apenas ao relatório de avaliação referido no no 2.

2. No prazo de 30 dias após a sua adopção, a agência enviará à Comissão, aos Estados-membros e ao requerente o parecer definitivo do comité, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento veterinário e fundamentando as suas conclusões.

3. Se o parecer for favorável à concessão da autorização de introdução no mercado, serão anexados ao parecer os seguintes documentos:

a) O projecto de resumo das características do produto, nos termos do artigo 5oA da Directiva 81/851/CEE o qual deverá, sempre que necessário, referir as especificidades do sector veterinário existentes nos diferentes Estados-membros;

b) No caso dos medicamentos veterinários para administração a animais destinados ao consumo humano, a indicação do limite máximo de resíduos permitido na Comunidade em conformidade com o

disposto no Regulamento (CEE) no 2377/90;

c) A exposição pormenorizada de todas as condições ou restrições a impor ao fornecimento do medicamento em questão, incluindo as condições em que o medicamento pode ser fornecido aos seus utilizadores, de acordo com o disposto na Directiva 81/851/CEE;

d) O projecto de texto do rótulo e do folheto informativo proposto pelo requerente, com a apresentação exigida no capítulo VII da Directiva 81/851/CEE;

e) O relatório de avaliação.

Artigo 32o

1. No prazo de 30 dias após a recepção do parecer, a Comissão deve elaborar um projecto da decisão a tomar quanto ao pedido, tendo em conta o direito comunitário.

No caso de um projecto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, devem ser anexados os documentos referidos no no 3, alíneas a), b), c) e d) do artigo 31o

No caso excepcional em que o projecto de decisão não corresponde ao parecer da agência, a Comissão deve fundamentar pormenorizadamente num anexo os motivos de quaisquer divergências.

A Comissão enviará o projecto de decisão aos Estados-membros e ao requerente.

2. A decisão final sobre o pedido será adaptada em conformidade com o procedimento previsto no artigo 73o

3. O regulamento interno do comité a que se refere o artigo 73o será adaptado por forma a ter em conta as atribuições que lhe incumbem nos termos do presente regulamento.

Essas adaptações consistem no seguinte:

- excepto nos casos previstos no terceiro parágrafo do no 1, o parecer do comité permanente será dado por escrito,

- os Estados-membros disporão de pelo menos 28 dias para enviar à Comissão observações por escrito sobre o projecto de decisão,

- os Estados-membros poderão solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido no comité permanente, fundamentando pormenorizadamente a sua pretensão.

Se a Comissão considerar que as observações escritas apresentadas por um Estado-membro levantam novas questões importantes de carácter científico ou técnico que não tenham sido abordadas no parecer da agência, o presidente interromperá o processo, remetendo de novo o pedido para a agência, para uma análise mais aprofundada.

A Comissão tomará as disposições necessárias à execução do presente número em conformidade com o procedimento previsto no artigo 72o

4. A agência informará da decisão final todos os interessados que o solicitem.

Artigo 33o

Sem prejuízo da aplicação de outras disposições do direito comunitário, a autorização prevista no artigo 3o deve ser recusada se, após verificação da informação e dos documentos apresentados em conformidade com o artigo 28o, se constatar que:

1. O medicamento veterinário é perigoso nas condições de utilização referidas no pedido de autorização, ou não é eficaz; o requerente não apresentou suficientes dados comprovativos da sua eficácia no

que respeita à espécie animal a tratar, ou a composição qualitativa e quantitativa do medicamento não é a que foi enunciada;

2. O intervalo de segurança recomendado pelo requerente não é suficientemente longo para garantir que os alimentos obtidos a partir dos animais tratados não contenham resíduos que possam constituir um risco para a saúde do consumidor, ou é insuficientemente fundamentado;

3. O medicamento veterinário é comercializado com vista a uma utilização proibida nos termos de outras disposições comunitárias.

A autorização deve ser igualmente recusada se a informação e os documentos fornecidos pelo requerente em conformidade com o artigo 28º do presente regulamento forem incorrectos ou se o rótulo ou os folhetos informativos propostos pelo requerente não forem conformes com o capítulo VII da Directiva 81/851/CEE.

Artigo 34º

1. Sem prejuízo do disposto no artigo 4º da Directiva 90/677/CEE do Conselho, de 13 de Dezembro de 1990, que alarga o âmbito da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários, e estabelece disposições adicionais no que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos (15), qualquer autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o procedimento previsto no presente regulamento é válida em toda a Comunidade. Deve conferir em cada Estado-membro os mesmos direitos e obrigações produzidos por uma autorização de introdução no mercado concedida pelo próprio Estado-membro, em conformidade com o artigo 4º da Directiva 81/851/CEE.

Os medicamentos autorizados serão inscritos no Registo Comunitário dos Medicamentos, sendo-lhes atribuído um número que deve figurar na embalagem.

2. A recusa de uma autorização comunitária de introdução no mercado constitui proibição em toda a Comunidade da introdução no mercado do medicamento veterinário em questão.

3. As autorizações de introdução no mercado serão publicadas no Jornal Oficial das Comunidades Europeias com indicação, nomeadamente, da data de concessão e do respectivo número de registo comunitário.

4. A pedido de qualquer interessado, a agência facultará o relatório de avaliação do medicamento veterinário elaborado pelo Comité de medicamentos veterinários, bem como a fundamentação do seu parecer favorável à concessão da autorização, omitindo quaisquer informações abrangidas pelo sigilo comercial.

Artigo 35º

1. A autorização é válida por cinco anos, podendo ser renovada por iguais períodos, mediante requerimento do seu titular apresentado pelo menos três meses antes do termo da autorização, após análise pela agência de um processo com os dados relativos à farmacovigilância.

2. Em circunstâncias excepcionais, e após consulta do requerente, a concessão de uma autorização pode ser submetida a determinadas obrigações específicas, reavaliadas anualmente pela agência.

Estas decisões excepcionais apenas poderão ser tomadas por motivos objectivos e comprováveis.

3. Os medicamentos veterinários que tenham sido autorizados pela Comunidade

em conformidade com o disposto no presente regulamento beneficiarão do período de protecção de dez anos referido no ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5o da Directiva 81/851/CEE.

Artigo 36o

A concessão da autorização não afecta a responsabilidade civil e penal, nos Estados-membros, do fabricante e, eventualmente, do responsável pela introdução do medicamento no mercado.

CAPÍTULO 2

Fiscalização e sanções

Artigo 37o

1. Após a concessão de uma autorização emitida em conformidade com o presente regulamento, e no que respeita aos métodos de produção e controlo previstos nos pontos 4 e 9 do segundo parágrafo do artigo 5o da Directiva 81/851/CEE, o responsável pela introdução no mercado do medicamento deve atender aos progressos técnicos e científicos e introduzir todas as alterações necessárias para que o medicamento seja fabricado e controlado segundo métodos científicos geralmente aceites. O responsável pela introdução no mercado deve solicitar uma autorização para estas alterações em conformidade com o presente regulamento.

A pedido da Comissão, o responsável pela introdução no mercado do medicamento veterinário deve também proceder à revisão dos métodos de controlo analítico previstos no ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 5o da Directiva 81/851/CEE e propor as alterações necessárias para atender ao progresso técnico e científico.

2. O responsável pela introdução no mercado deve comunicar de imediato à agência, à Comissão e aos Estados-membros quaisquer novas informações que possam implicar a alteração das informações e documentos referidos nos artigos 28o e 31o ou do resumo aprovado das características do produto. O responsável pela introdução no mercado deve, nomeadamente, comunicar de imediato à agência, à Comissão e aos Estados-membros quaisquer proibições ou restrições impostas pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento for comercializado e quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação das vantagens e riscos do medicamento em questão.

3. Se pretender introduzir quaisquer alterações às informações ou documentos referidos nos artigos 28o e 31o, o responsável pela introdução no mercado deve apresentar à agência um pedido nesse sentido.

4. A Comissão, em consulta com a agência, adoptará medidas adequadas para a análise das alterações aos termos da autorização de introdução no mercado.

As referidas medidas devem prever um sistema de notificação ou procedimentos administrativos para as modificações menores e definir com precisão a noção de «modificação menor».

Estas disposições serão adoptadas pela Comissão sob a forma de um regulamento de execução, segundo o procedimento previsto no artigo 72o

Artigo 38o

No caso de medicamentos fabricados na Comunidade, as autoridades de fiscalização serão as autoridades competentes do(s) Estado(s)-membro(s)

que tenha(m) concedido a autorização de fabrico prevista no artigo 24o da Directiva 81/851/CEE para o medicamento em questão.

No caso de medicamentos importados de países terceiros, as autoridades de fiscalização serão as autoridades competentes dos Estados-membros em que se efectuem os controlos previstos no no 1, alínea b), do artigo 30o da Directiva 81/851/CEE, a menos que tenham sido acordadas medidas adequadas entre a Comunidade e o país exportador para assegurar que esses controlos se efectuem no país exportador e que o fabricante aplica normas de boa prática de fabrico, no mínimo equivalentes às estabelecidas pela Comunidade.

Um Estado-membro pode solicitar a assistência de outro Estado-membro ou da agência.

Artigo 39o

1. Incumbe às autoridades de fiscalização verificar, em nome da Comunidade, que o titular da autorização de introdução no mercado, o fabricante ou o importador de países terceiros cumprem o estatuído no capítulo V da Directiva 81/851/CEE, bem como fiscalizar estas pessoas em conformidade com o capítulo VI da Directiva 81/851/CEE.

2. Quando, em conformidade com o no 2 do artigo 39o da Directiva 81/851/CEE, a Comissão é informada de divergências graves entre os Estados-membros sobre se um titular de uma autorização de introdução no mercado, um fabricante ou um importador estabelecido na Comunidade estão a cumprir ou não as exigências referidas no no 1, a Comissão pode, após consulta aos Estados-membros em questão, solicitar que um inspector das autoridades de fiscalização proceda a uma nova inspecção do titular da autorização,

do fabricante ou do importador; esse inspector poderá ser acompanhado por um inspector de um Estado-membro que não seja parte no litígio e/ou por um relator ou perito designados pelo Comité.

3. Sem prejuízo de quaisquer acordos que tenham sido concluídos entre a Comunidade e países terceiros nos termos do no 2 do artigo 38o, a Comissão, após ter recebido um pedido fundamentado de um Estado-membro, do Comité dos medicamentos veterinários, ou por sua própria iniciativa, pode pedir a inspecção de um fabricante estabelecido num país terceiro. A inspecção será realizada por inspectores qualificados dos Estados-membros, que podem ser acompanhados, se necessário, por um relator ou perito designados pelo comité. O relatório dos inspectores deve ser colocado à disposição da Comissão, dos Estados-membros e do Comité dos medicamentos veterinários.

Artigo 40o

1. Quando as autoridades de fiscalização ou as autoridades competentes de qualquer outro Estado-membro forem de parecer que o fabricante ou o importador de países terceiros deixaram de cumprir as obrigações fixadas no capítulo V da Directiva 81/851/CEE, devem imediatamente informar o comité e a Comissão, apresentando fundamentação pormenorizada e indicando as medidas que propõem.

O mesmo se aplica quando um Estado-membro ou a Comissão consideram que deve ser aplicada ao medicamento em questão uma das medidas previstas no capítulo VI da Directiva 81/851/CEE ou quando o Comité dos medicamentos veterinários emite um parecer nesse sentido em conformidade com o artigo 42o

2. A Comissão, em consulta com a agência, analisará de imediato os motivos

apresentados pelo Estado-membro em causa. A Comissão solicitará o parecer do comité num prazo por ela a determinar em função da urgência da questão. Sempre que possível, o responsável pela introdução no mercado deve ser convidado a apresentar explicações orais ou escritas.

3. A Comissão elaborará um projecto de decisão a tomar, que será adoptada segundo o procedimento fixado no artigo 32o

Contudo, se um Estado-membro tiver invocado o disposto no no 4, o prazo previsto no artigo 73o será reduzido para 15 dias do ano civil.

4. Sempre que seja indispensável tomar medidas urgentes para a protecção da saúde humana ou animal, ou do ambiente, um Estado-membro pode suspender, no seu território, a utilização de um medicamento autorizado em conformidade com o presente regulamento. O mais tardar no dia útil seguinte, deve informar a Comissão e os outros Estados-membros sobre os motivos que presidem a essa medida. A Comissão analisará de imediato os motivos invocados pelo Estado-membro, em conformidade com o no 2, e dará início ao procedimento previsto no no 3.

5. Um Estado-membro que tenha adoptado as medidas suspensivas referidas no no 4 pode mantê-las em vigor até que tenha sido tomada uma decisão definitiva, em conformidade com o procedimento previsto no no 3.

6. A agência informará da decisão final todos os interessados que o solicitem.

CAPÍTULO 3

Farmacovigilância

Artigo 41o

Para efeitos do disposto no presente capítulo, são aplicáveis as definições constantes do artigo 42o da Directiva 81/851/CEE.

Artigo 42o

A agência, em cooperação estreita com os sistemas nacionais de farmacovigilância, criados em conformidade com o artigo 42oA da Directiva 81/851/CEE, recebe toda a informação pertinente relativa a suspeitas de reacções adversas aos medicamentos autorizados na Comunidade nos termos do presente regulamento. Se necessário, o comité poderá formular, nos termos do artigo 27o, pareceres sobre as medidas necessárias para assegurar uma utilização racional de tais medicamentos. Essas medidas serão adoptadas em conformidade com o procedimento fixado no artigo 40o

O responsável pela introdução no mercado e as autoridades competentes dos Estados-membros devem assegurar que sejam comunicadas à agência, em conformidade com o disposto no presente regulamento, todas as informações relativas a suspeitas de reacções adversas aos medicamentos veterinários autorizados nos termos do presente regulamento.

Artigo 43o

O responsável pela introdução no mercado de um medicamento veterinário autorizado pela Comunidade em conformidade com o disposto no presente regulamento deve ter permanente e continuamente à sua disposição uma pessoa com as qualificações apropriadas em matéria de farmacovigilância.

A esta pessoa incumbirá:

- a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação da empresa seja recolhida, avaliada e coligida por forma a estar acessível num único local para toda a Comunidade;
- b) Preparar os relatórios referidos no artigo 44o e submetê-los às autoridades competentes dos Estados-membros e à agência, em conformidade com o disposto no presente regulamento;
- c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes para obter informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento veterinário, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento veterinário em questão.

Artigo 44o

1. O responsável pela introdução no mercado de um medicamento veterinário autorizado em conformidade com o disposto no presente regulamento deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas ocorridas na Comunidade, para as quais tenha sido alertado, sejam registadas e comunicadas de imediato aos Estados-membros em cujo território o incidente se verificou ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

O responsável pela introdução no mercado deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas ocorridas num país terceiro sejam de imediato comunicadas aos Estados-membros e à agência ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

O procedimento de comunicação das suspeitas de reacções adversas inesperadas não graves, ocorridas na Comunidade ou num país terceiro, será adoptado em conformidade com o disposto no artigo 48

o

2. Além disso, o responsável pela introdução no mercado deverá manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de reacções adversas que se verifiquem na Comunidade ou fora dela e que lhe sejam comunicadas. A menos que tenham sido fixadas outras condições para a concessão da autorização de introdução no mercado pela Comunidade, estes registos devem ser comunicados à agência e aos Estados-membros de imediato, mediante solicitação, ou pelo menos semestralmente, nos primeiros dois anos após a autorização, e anualmente, nos três anos seguintes. Em seguida, os registos deverão ser submetidos de cinco em cinco anos, juntamente com o pedido de renovação da autorização, ou de imediato, mediante solicitação. Esses registos deverão ser acompanhados por uma avaliação científica.

Artigo 45o

Cada Estado-membro assegurará que todos os casos de suspeita de reacções adversas graves a um medicamento autorizado em conformidade com o disposto no presente regulamento, que se verifiquem no seu território e lhe sejam comunicados, são registados e transmitidos imediatamente à agência e ao responsável pela introdução no mercado ou, o mais tardar, no prazo de 15 dias a contar da recepção da informação.

A agência transmitirá a informação aos sistemas nacionais de farmacovigilância.

Artigo 46o

A Comissão, em consulta com a agência, os Estados-membros e as partes interessadas, deve elaborar instruções para a recolha, verificação e apresentação dos relatórios de reacções adversas.

A agência, em consulta com os Estados-membros e a Comissão, criará uma rede informática para a rápida transmissão de dados entre as autoridades competentes da Comunidade em caso de alerta relacionado com fabrico defeituoso, reacções adversas graves e outros dados de farmacovigilância sobre medicamentos veterinários comercializados na Comunidade.

Artigo 47o

A agência colaborará com as organizações internacionais competentes em matéria de farmacovigilância veterinária.

Artigo 48o

Qualquer alteração que seja necessário introduzir para actualizar as disposições do presente capítulo, por forma a ter em conta os avanços científicos e técnicos, será adoptada em conformidade com o disposto no artigo 72o

TÍTULO IV

AGÊNCIA EUROPEIA DE
AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

CAPÍTULO 1

Funções da agência

Artigo 49o

É criada a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

A agência será responsável pela coordenação dos recursos científicos de que dispõem as autoridades competentes dos Estados-membros para a avaliação e o controlo dos medicamentos.

Artigo 50o

1. A agência tem a seguinte estrutura:

a) O Comité das especialidades farmacêuticas, responsável pela elaboração do parecer da agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos de uso humano;

b) O Comité dos medicamentos veterinários, responsável pela elaboração do parecer da agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos veterinários;

c) Um secretariado destinado a fornecer apoio técnico e administrativo aos dois comités, assegurando uma coordenação adequada dos seus trabalhos;

d) Um director executivo, que exercerá as responsabilidades estabelecidas no artigo 55o;

e) Um conselho de gestão, que exercerá as responsabilidades estabelecidas nos artigos 56o e 57o

2. O Comité das especialidades farmacêuticas e o Comité dos medicamentos veterinários podem criar grupos de trabalho e grupos de peritos.

3. O Comité das especialidades farmacêuticas e o Comité dos medicamentos veterinários podem, se o julgarem necessário, solicitar consultoria

para questões importantes de carácter geral, científico ou ético.

Artigo 51o

Por forma a promover a protecção da saúde humana e animal e dos consumidores de medicamentos em toda a Comunidade, bem como a realização do mercado interno através da adopção de decisões regulamentares uniformes assentes em critérios científicos de comercialização e utilização de medicamentos, o objectivo da agência será o de proporcionar aos Estados-membros e instituições comunitárias pareceres científicos da maior qualidade sobre questões relativas à avaliação da eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos de uso humano ou veterinário que lhe são submetidas, em conformidade com o disposto na legislação comunitária relativa a medicamentos.

Para tal, a agência desempenhará as seguintes tarefas através dos seus comités:

- a) Coordenar a avaliação científica da eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos sujeitos aos procedimentos comunitários de autorização de comercialização;
- b) Apresentar relatórios de avaliação, resumos das características dos produtos, rótulos e folhetos informativos dos referidos medicamentos;
- c) Coordenar a fiscalização, em condições práticas de utilização, de medicamentos que tenham sido autorizados na Comunidade e aconselhar sobre as medidas necessárias para assegurar a utilização racional de medicamentos, nomeadamente mediante a centralização, em banco de dados, de informações sobre reacções adversas, sua avaliação e difusão (farmacovigilância);

d) Fornecer esclarecimentos sobre os limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários que possam ser aceites em alimentos de origem animal, em conformidade com o Regulamento (CEE) no 2377/90;

e) Coordenar a verificação da observância das normas de bom fabrico, de boa prática laboratorial e de boa prática clínica;

f) A pedido, fornecer apoio técnico e científico a medidas destinadas a melhorar a cooperação entre a Comunidade, os Estados-membros, as organizações internacionais e os países terceiros no que respeita a questões científicas e técnicas referentes à avaliação dos medicamentos;

g) Registar todas as autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas em conformidade com os procedimentos comunitários;

h) Prestar assistência técnica na manutenção de uma base de dados sobre medicamentos, acessível ao público;

i) Apoiar a Comunidade e os Estados-membros na prestação de informações aos profissionais da saúde e ao público em geral relativas aos medicamentos avaliados na agência;

j) A pedido, aconselhar as empresas sobre o modo de execução dos vários estudos e ensaios necessários para comprovar a eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos.

Artigo 52o

1. O Comité das especialidades farmacêuticas e o Comité dos medicamentos veterinários integrarão, cada um, dois membros nomeados por cada Estado-membro para um mandato renovável de três anos. Os membros serão seleccionados com base no seu papel e

experiência na avaliação de medicamentos para uso humano e veterinário, consoante o caso, e representarão as autoridades competentes respectivas.

Ao director executivo, ou ao seu representante, e aos representantes da Comissão assiste o direito de participar em todas as reuniões dos comités e dos seus grupos de trabalho e grupos de peritos.

Os membros da cada comité poderão fazer-se acompanhar de peritos.

2. Para além de fornecerem pareceres científicos objectivos à Comunidade e aos Estados-membros sobre questões que lhes tenham sido submetidas, os membros de cada comité devem assegurar uma coordenação adequada entre as tarefas da agência e os trabalhos efectuados ao nível das autoridades nacionais competentes, incluindo os organismos consultivos que se ocupam da autorização de introdução no mercado.

3. Os membros dos comités e os peritos encarregados da avaliação dos medicamentos apoiam-se nos conhecimentos especializados e nos recursos científicos disponíveis ao nível das estruturas nacionais de autorização de introdução no mercado. Cada Estado-membro acautela a qualidade científica da avaliação realizada e fiscaliza as actividades dos membros dos comités e dos peritos por ele designados, eximindo-se porém de lhes dar instruções incompatíveis com as funções que são chamados a desempenhar.

4. Ao preparar o parecer, cada comité deverá envidar todos os esforços para chegar a um consenso científico. Se tal não for possível, o parecer será constituído pela posição da maioria dos membros e poderá incluir, a pedido dos interessados, as posições divergentes e respectivas fundamentações.

Artigo 53o

1. Sempre que, nos termos do disposto no presente regulamento, for solicitada ao Comité das especialidades farmacêuticas ou ao Comité dos medicamentos veterinários a avaliação de um medicamento, o comité deverá nomear um dos seus membros como relator encarregado de coordenar essa avaliação, tendo em consideração as propostas do requerente para a escolha de um relator. O comité poderá nomear um segundo membro como co-relator.

O comité providenciará para que todos os seus membros assumam o papel de relator ou de co-relator.

2. Os Estados-membros enviarão à agência uma lista dos peritos com experiência comprovada na avaliação de medicamentos que possam ser integrados em grupos de trabalho ou grupos de peritos do Comité das especialidades farmacêuticas ou do Comité dos medicamentos veterinários, acompanhada da indicação das suas qualificações e áreas de competência específica.

A lista deve ser actualizada conforme necessário.

3. A prestação de serviços de relatores e peritos rege-se por um contrato escrito entre a agência e a pessoa em questão ou, se for caso disso, entre a agência e a sua entidade patronal. A pessoa em questão, ou a sua entidade patronal, será remunerada de acordo com uma tabela de honorários fixada pelo conselho de gestão da agência.

4. Sob proposta do Comité das especialidades farmacêuticas ou do Comité dos medicamentos veterinários, a agência pode igualmente recorrer aos serviços de relatores ou peritos para o desempenho de outras responsabilidades específicas da agência.

Artigo 54o

1. A composição do Comité das especialidades farmacêuticas e do Comité dos medicamentos veterinários será tornada pública. A publicação das nomeações especificará as qualificações profissionais de cada membro.

2. Os membros do conselho de gestão, os membros dos comités, os relatores e os peritos não podem ter interesses, financeiros ou outros, na indústria farmacêutica que sejam susceptíveis de afectar a sua imparcialidade. Todos os interesses indirectos que possam relacionar-se com esta indústria devem constar de um registo mantido pela agência e aberto a consulta pública.

Artigo 55o

1. O director executivo é nomeado pelo conselho de gestão, sob proposta da Comissão, por um período renovável de cinco anos.

2. O director executivo é o representante legal da agência. É responsável:

- pela gestão corrente da agência,
- pela prestação de apoio técnico adequado ao Comité das especialidades farmacêuticas e ao Comité dos medicamentos veterinários e aos respectivos grupos de trabalho e grupos de peritos,
- por assegurar a observância dos prazos estabelecidos na legislação comunitária para a adopção de pareceres pela agência,
- por garantir uma coordenação adequada entre o Comité das especialidades farmacêuticas e o Comité dos medicamentos veterinários,

- pela elaboração do mapa de receitas e despesas e pela execução do orçamento da agência,

- por todos os assuntos de pessoal.

3. O director executivo deve submeter anualmente à aprovação do conselho de gestão, respeitando sempre a distinção entre as actividades da agência no domínio dos medicamentos de uso humano e as actividades no domínio dos medicamentos de uso veterinário:

- um projecto de relatório sobre as actividades da agência no ano anterior, incluindo informações sobre o número de requerimentos avaliados pela agência, a duração das avaliações e os medicamentos autorizados, recusados ou retirados,

- um projecto de plano de trabalho para o ano seguinte,

- o projecto das contas anuais relativas ao ano anterior,

- um projecto de orçamento para o ano seguinte.

4. O director executivo deve aprovar todas as despesas financeiras da agência.

Artigo 56o

1. O conselho de gestão integra dois representantes de cada Estado-membro, dois representantes da Comissão e dois representantes nomeados pelo Parlamento Europeu. Um representante terá responsabilidades específicas no domínio dos medicamentos de uso humano e o outro no dos medicamentos veterinários.

Os representantes podem fazer-se substituir por suplentes.

2. Os representantes têm um mandato de três anos, renovável.

3. O conselho de gestão elege o seu presidente por um período de três anos e adopta o seu próprio regulamento interno.

As decisões do conselho de gestão são adoptadas por maioria de dois terços dos seus membros.

4. O director executivo assegura o secretariado do conselho de gestão.

5. Até 31 de Janeiro de cada ano, o conselho de gestão aprovará o relatório geral de actividades da agência relativo ao ano anterior e o seu plano de trabalho para o ano seguinte e transmiti-los-á aos Estados-membros, à Comissão, ao Conselho e ao Parlamento Europeu.

CAPÍTULO 2

Disposições financeiras

Artigo 57o

1. As receitas da agência são constituídas por uma contribuição da Comunidade e pelas taxas pagas pelas empresas para a obtenção e a manutenção de autorizações comunitárias de introdução no mercado e por outros serviços prestados pela agência.

2. As despesas da agência são compostas pelos custos de pessoal, administrativos, de infra-estruturas e de funcionamento e pelas despesas decorrentes de contratos celebrados com terceiros.

3. O mais tardar até 15 de Fevereiro de cada ano, o director elaborará um anteprojecto de orçamento, que incluirá os custos de funcionamento e o plano das actividades previstas para o exercício seguinte, e enviá-lo-á, juntamente com um organigrama, ao conselho de gestão.

4. As receitas e as despesas deverão equilibrar-se.

5. O conselho de gestão deverá aprovar o projecto de orçamento e enviá-lo à Comissão, que, com base no mesmo, elaborará as devidas estimativas a incluir no anteprojecto geral de orçamento das Comunidades Europeias, a apresentar ao Conselho em cumprimento do disposto no artigo 203o do Tratado.

6. O conselho de gestão adoptará o orçamento definitivo da agência antes do início do exercício, corrigindo-o, sempre que necessário, em função da intervenção comunitária e restantes recursos financeiros da agência.

7. Competirá ao director dar execução ao orçamento da agência.

8. A supervisão das autorizações e liquidações das despesas da agência e do apuramento e cobrança de todas as suas receitas incumbirá ao auditor financeiro nomeado pelo conselho de gestão.

9. O mais tardar até 31 de Março de cada ano, o director enviará à Comissão, ao conselho de gestão e ao Tribunal de Contas as contas relativas a todas as receitas e despesas da agência no exercício anterior.

O Tribunal de Contas examinará as contas nos termos do disposto no artigo 206oA do Tratado CEE.

10. O conselho de gestão dará quitação ao director quanto à execução do orçamento.

11. Uma vez emitido o parecer do Tribunal de Contas, o conselho de gestão aprovará as disposições financeiras internas que especificarão, em particular, as regras pormenorizadas de elaboração e execução do orçamento da agência.

Artigo 58o

A estrutura e o montante das taxas referidas no 1 do artigo 57o serão estabelecidos pelo Conselho, deliberando

nas condições previstas no Tratado, sob proposta da Comissão, após consulta às organizações que representam os interesses da indústria farmacêutica a nível comunitário.

CAPÍTULO 3

Disposições gerais que regem a agência

Artigo 59o

A agência tem personalidade jurídica. Goza em todos os Estados-membros dos mais amplos poderes concedidos pela lei às pessoas colectivas. Pode, nomeadamente, adquirir e alienar bens móveis e imóveis e estar em juízo.

Artigo 60o

1. A responsabilidade contratual da agência rege-se pela lei aplicável ao contrato em questão. O Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias é competente para se pronunciar por força de qualquer cláusula de arbitragem constante de um contrato celebrado pela agência.

2. No que respeita à responsabilidade extracontratual, a agência deve, em conformidade com os princípios gerais comuns às legislações dos Estados-membros, reparar quaisquer danos provocados por si ou pelos seus funcionários no desempenho das suas funções.

O Tribunal de Justiça é competente em qualquer litígio relativo à reparação de tais danos.

3. A responsabilidade pessoal dos funcionários da agência rege-se pelas regras pertinentes aplicáveis ao pessoal da agência.

Artigo 61o

É aplicável à agência o protocolo dos privilégios e imunidades das Comunidades Europeias.

Artigo 62o

O pessoal da agência é regido pelas normas e regulamentação aplicáveis aos funcionários e outros agentes das Comunidades Europeias.

No que respeita ao seu próprio pessoal, a agência exercerá os poderes conferidos à autoridade investida do poder de nomeação.

O conselho de gestão, em concertação com a Comissão, adoptará as necessárias disposições de execução.

Artigo 63o

Os membros do conselho de gestão, os membros dos comités, os funcionários e outro pessoal da agência estão obrigados, mesmo após a cessação das suas funções, a não revelar informações do tipo abrangido pelo sigilo profissional.

Artigo 64o

A Comissão, em concertação com o conselho de gestão e o comité competente, pode convidar representantes de organizações internacionais interessadas na harmonização da regulamentação aplicável aos medicamentos a participarem, na qualidade de observadores, nos trabalhos da agência.

Artigo 65o

O conselho de gestão, em concertação com a Comissão, deve desenvolver contactos adequados entre a agência e os representantes da indústria, dos consumidores e doentes e dos profissionais da saúde.

Artigo 66o

A agência iniciará funções em 1 de Janeiro de 1995.

TÍTULO V

DISPOSIÇÕES GERAIS E FINAIS

Artigo 67o

Todas as decisões de concessão, recusa, alteração, suspensão ou revogação de autorizações de introdução no mercado tomadas em conformidade com o presente regulamento devem explicitar os fundamentos em que assentam. As decisões serão notificadas ao interessado.

Artigo 68o

1. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano abrangido pelo presente regulamento só pode ser recusada, alterada, suspensa ou revogada pelas razões indicadas no presente regulamento.

2. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário abrangido pelo presente regulamento só pode ser concedida, recusada, alterada, suspensa ou revogada em conformidade com os procedimentos previstos no presente regulamento.

Artigo 69o

Sem prejuízo do disposto no artigo 68o e no protocolo relativo aos privilégios e imunidades das Comunidades Europeias, cada Estado-membro determinará as sanções a aplicar em caso de infracção ao disposto no presente regulamento. As sanções devem ser de molde a assegurar a observância destas medidas.

Os Estados-membros informarão de imediato a Comissão do início dos processos por infracção.

Artigo 70o

Os aditivos abrangidos pela Directiva 70/524/CEE do Conselho, de 23 de Novembro de 1970, relativa aos aditivos utilizados na alimentação para animais (16), não serão considerados medicamentos veterinários, para efeitos do presente regulamento, quando se destinarem a ser administrados a animais, em conformidade com a referida directiva.

No prazo de três anos após a entrada em vigor do presente regulamento, a Comissão elaborará um relatório em que analisará se o grau de harmonização alcançado por este regulamento e pela Directiva 90/167/CEE do Conselho, de 26 de Março de 1990, que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na Comunidade (17), é ou não equivalente ao proporcionado pela Directiva 70/524/CEE, fazendo-o acompanhar, se necessário, de propostas de alteração do estatuto dos coccidiostáticos e de outras substâncias farmacologicamente activas abrangidas pela referida directiva.

O Conselho tomará uma decisão sobre as propostas da Comissão o mais tardar um ano após a sua apresentação.

Artigo 71o

No prazo de seis anos após a entrada em vigor do presente regulamento, a Comissão publicará um relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação dos procedimentos previstos no presente regulamento, no capítulo III da Directiva 75/319/CEE e no capítulo IV da Directiva 81/851/CEE.

Artigo 72o

Sempre que se tiver de adoptar o procedimento definido no presente artigo, a Comissão será assistida:

- pelo Comité permanente dos medicamentos de uso humano, quando se trate de questões relacionadas com medicamentos de uso humano,
- pelo Comité permanente dos medicamentos veterinários, quando se trate de questões relacionadas com medicamentos veterinários.

O representante da Comissão submeterá ao comité um projecto das medidas a tomar. O comité emitirá o seu parecer sobre o projecto num prazo que o presidente pode fixar em função da urgência da questão. O parecer será emitido por maioria, nos termos previstos no no 2 do artigo 148

o do Tratado para a adopção das decisões que o Conselho é chamado a tomar sob proposta da Comissão. Nas votações do comité, os votos dos representantes dos Estados-membros estão sujeitos à ponderação definida no artigo atrás referido. O presidente não participa na votação.

A Comissão adoptará as medidas previstas desde que sejam conformes com o parecer do comité.

Se as medidas propostas não forem conformes com o parecer do comité, ou na ausência de parecer, a Comissão submeterá imediatamente ao Conselho uma proposta relativa às medidas a tomar. O Conselho deliberará por maioria qualificada.

Se, no termo do prazo de três meses a contar da data em que a proposta da Comissão lhe foi submetida, o Conselho não tiver deliberado, a Comissão adoptará as medidas propostas.

Artigo 73o

Sempre que se tiver de adoptar o procedimento definido no presente artigo, a Comissão será assistida:

- pelo Comité permanente dos medicamentos de uso humano, quando se trate de questões relacionadas com medicamentos de uso humano,
- pelo Comité permanente dos medicamentos veterinários, quando se trate de questões relacionadas com medicamentos veterinários.

O representante da Comissão submeterá ao comité um projecto das medidas a tomar. O comité emitirá o seu parecer sobre o projecto num prazo que o presidente pode fixar em função da urgência da questão. O parecer será emitido por maioria, nos termos previstos no no 2 do artigo 148

o do Tratado para a adopção das decisões que o Conselho é chamado a tomar sob proposta da Comissão. Nas votações do comité, os votos dos representantes dos Estados-membros estão sujeitos à ponderação definida no artigo atrás referido. O presidente não participa na votação.

A Comissão adoptará as medidas previstas desde que sejam conformes com o parecer do comité.

Se as medidas propostas não forem conformes com o parecer do comité, ou na ausência de parecer, a Comissão submeterá imediatamente ao Conselho uma proposta relativa às medidas a tomar. O Conselho deliberará por maioria qualificada.

Se, no termo do prazo de três meses a contar da data em que a proposta da Comissão lhe foi submetida, o Conselho não tiver deliberado, a Comissão adoptará as medidas propostas, salvo no caso de o Conselho se pronunciar por maioria simples contra as medidas em causa.

Artigo 74o

O presente regulamento entra em vigor no dia seguinte ao da data da decisão das autoridades competentes sobre a sede da agência.

Sem prejuízo do disposto no parágrafo anterior, os títulos I, II, III e V entrarão em vigor em 1 de Janeiro de 1995.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-membros.

Feito em Bruxelas, em 22 de Julho de 1993.

Pelo Conselho

O Presidente

M. OFFECIERS-VAN DE WIELE

(1) JO no C 330 de 31. 12. 1990, p. 1, e JO no C 310 de 30. 11. 1991, p. 7.

(2) JO no C 183 de 15. 7. 1991, p. 145.

(3) JO no C 269 de 14. 10. 1991, p. 84.

(4) JO no L 15 de 17. 1. 1987, p. 38.

(5) JO no 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 92/27/CEE (JO no L 113 de 30. 4. 1992, p. 8).

(6) JO no L 147 de 9. 6. 1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 92/27/CEE (JO no L 113 de 30. 4. 1992, p. 8).

(7) JO no L 147 de 9. 6. 1975, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 91/507/CEE da Comissão (JO no L 270 de 26. 9. 1991, p. 32.).

(8) JO no L 317 de 6. 11. 1981, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/40/CEE (JO no L 214 de 24. 8. 1993).

(9) JO no L 317 de 6. 11. 1981, p. 16. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/40/CEE (JO no L 214 de 24. 8. 1993).

(10) Ver página 22 do presente Jornal Oficial.

(11) Ver página 31 do presente Jornal Oficial.

(12) JO no L 117 de 8. 5. 1990, p. 15.

(13) JO no L 113 de 30. 4. 1992, p. 8.

(14) JO no L 113 de 30. 4. 1992, p. 5.

(15) JO no L 224 de 18. 8. 1990, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CEE) no 762/92 (JO no L 83 de 28. 3. 1992, p. 14).

(16) JO no L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.

(17) JO no L 270 de 14. 12. 1970, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 92/64/CEE da Comissão (JO no L 221 de 6. 8. 1992, p. 51).

(18) JO no L 92 de 7. 4. 1990, p. 42.

Medicamentos com base em radioisótopos que, no parecer da agência, apresentem significativo interesse terapêutico.

Novos medicamentos derivados do sangue e plasma humanos.

ANEXO

Medicamentos cujo fabrico envolva processos que, no parecer da agência, constituam avanços técnicos significativos, como a electroforese bidimensional em microgravidade.

PARTE A

Medicamentos obtidos por um dos seguintes processos biotecnológicos:

- tecnologia do ADN recombinante,
- expressão controlada dos genes que codificam proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células transformadas de mamíferos,
- métodos com hibridomas e anticorpos monoclonais.

Medicamentos para uso humano que contenham uma nova substância activa que, à data de entrada em vigor do presente regulamento, não tenha sido autorizada em nenhum Estado-membro para utilização em medicamentos de uso humano.

Medicamentos veterinários, incluindo os não resultantes de biotecnologia, destinados a ser utilizados sobretudo como potenciadores de rendimento a fim de promover o crescimento dos animais tratados ou aumentar a sua produtividade.

Medicamentos veterinários para animais destinados ao consumo humano que contenham uma nova substância activa que, à data de entrada em vigor do presente regulamento, não tenha sido autorizada para utilização em animais destinados ao consumo humano, em nenhum Estado-membro.

PARTE B

Medicamentos obtidos por outros processos biotecnológicos que, no parecer da agência, constituam inovações significativas.

Medicamentos com um novo modo de administração que, no parecer da agência, constitua uma inovação significativa.

Medicamentos com uma indicação inteiramente nova que, no parecer da agência, constitua uma inovação significativa do ponto de vista terapêutico.

Anexo 2

Common EME/FDA application form for orphan medicinal product designation

COMMON EMEA/FDA APPLICATION FORM FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION

The sponsor of a medicinal product¹ for human use may desire to seek orphan designation of its medicinal product for use to diagnose, treat, or prevent a rare disease or condition from the European Commission in accordance with Regulation (EC) No 141/2000 of 16 December 1999 and Commission Regulation (EC) No 847/2000, and from the United States Food and Drug Administration (FDA) in accordance with section 526 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) (21 U.S.C. 360bb). In such case, the sponsor may apply for orphan designation of the same medicinal product for the same use in both jurisdictions by using this common application form for its submissions to the European Medicines Agency (EMA) and the FDA.

The application may be submitted to the European Medicines Agency (EMA)² and to the FDA Office of Orphan Products Development.³

Note: The sponsor should consult the 'Guideline for the format and content of applications for designation as orphan medicinal products' (ENTR/6283/00) when completing the application to EMA. Relevant sections defined in this Guideline must be submitted to EMA. An application⁴ submitted to FDA must comply with 21 U.S.C. 360bb and 21 CFR Part 316 *et seq.*, irrespective of whether this form is used.

The sponsor must submit one original in paper (signed and dated) and two electronic copies to EMA. FDA requires either two paper copies of the application or it may be submitted via electronic format through the use of physical media (*see* 'Draft Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format for Orphan Drug and Humanitarian Use Device Designation Requests and Related Submissions').⁵

THIS APPLICATION CONCERNS (please tick [✓] as appropriate)

AN ACTIVE SUBSTANCE NOT CURRENTLY AUTHORISED^{6,7}

AN ACTIVE SUBSTANCE CURRENTLY AUTHORISED FOR ANOTHER INDICATION

¹ The term "medicinal product" is used in this document in place of the word "drug" used in the FDA Orphan Drug Regulations (21 CFR Part 316) without any intention to alter its regulatory meaning.

² See <http://www.emea.europa.eu/>

³ See <http://www.fda.gov/orphan/>

⁴ The word "application" is used in this document in place of the word "request" used in the FDA Orphan Drug regulations without any intention to alter its regulatory meaning.

⁵ See <http://www.fda.gov/orphan/esub/esub.htm>

⁶ The term "active substance" is used in this document in place of the term "active moiety" (if the medicinal product is a small molecule), and "principal molecular structural features" (if the medicinal product is a large molecule) as used in the FDA Orphan Drug Regulations without any intention to alter their regulatory meaning.

⁷ The word "authorised" is used in this document in place of the word "approved" used in the FDA Orphan Drug Regulations without any intention to alter its regulatory meaning.

A POTENTIALLY CLINICALLY SUPERIOR MEDICINAL PRODUCT CONTAINING THE SAME ACTIVE SUBSTANCE AS ONE IN AN ALREADY AUTHORISED MEDICINAL PRODUCT FOR THE SAME ORPHAN USE [FOR APPLICATION TO FDA ONLY]

Note: The sponsor may apply for orphan designation of a previously unapproved medicinal product, or an already authorised medicinal product for a new orphan indication. The sponsor may also seek and obtain orphan designation of a medicinal product containing the same active substance as one in an already authorised medicinal product from FDA, if it can present a plausible hypothesis of clinical superiority. The sponsor must append information to support such hypothesis to this application.⁸ In the application to EMEA, if the sponsor is the holder of an existing marketing authorisation in the European Community for this product, the sponsor should provide details of the currently authorised indication(s) and the type of marketing authorisation granted.

The application for orphan designation must be submitted prior to the submission of a marketing authorisation application of the medicinal product for the orphan indication.⁹

The sponsor must comply with Guideline ENTR/6283/00 (application to EMEA), and 21 CFR §§ 316.20(a) and 316.23 (application to FDA) when completing this section.

REQUIRED INFORMATION FOR DESIGNATION

1) THIS APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING PROVISION OF ARTICLE 3(1)(a), REGULATION (EC) 141/2000, OR SECTION 526 OF THE FDCA (please tick [✓] as appropriate):

Prevalence of a disease or condition below the statutory threshold

Note: The sponsor must append documentation, with authoritative references, to demonstrate that the number of people affected by the disease or condition in the European Union (application to EMEA), or United States (application to FDA) meets the respective statutory prevalence threshold. The sponsor must include a description of the methodology used for gathering the data, data sources (including dates of information provided and literature sources), calculations, and results of these calculations.¹⁰

The sponsor must comply with section B on 'Prevalence of the condition' of Guideline ENTR/6283/00 (application to EMEA), and 21 CFR §§ 316.20(b) and 316.21 (application to FDA) when completing this section.

⁸ See §§ 316.20(a) and 316.20(b)(5) for application to FDA.

⁹ See § 316.23(a) for application to FDA. See also § "Timing for submission" of Guideline ENTR/6283/00 for application to EMEA.

¹⁰ See §§ 316.20(b)(8) and 316.21(b) for application to FDA. See also § B of Guideline ENTR/6283/00 and Points to consider COMP/436/01 for application to EMEA.

- Potential for lack of return on investment/no reasonable expectation of cost recovery

Note: The sponsor must append documentation, with authoritative references, to demonstrate that, without incentives, there is no reasonable expectation that costs of research and development of the medicinal product for the orphan indication can be recovered if the medicinal product is authorised for marketing in the European Community (application to EMEA) or in the United States (application to FDA).¹¹ For application to EMEA, the sponsor should also include information showing it is unlikely that the marketing of the medicinal product in the European Community would generate sufficient return to justify the necessary investment.

The sponsor must comply with section C on 'Potential for return on investment' of Guideline ENTR/6283/00 (application to EMEA), and 21 CFR §§ 316.20(b), 316.21(c) and (d) (application to FDA) when completing this section.

2) NAME OF THE ACTIVE SUBSTANCE(S):

Note: In the application to EMEA, the sponsor should indicate whether the name provided is the proposed/accepted International Nonproprietary Name, European Pharmacopoeia name, National Pharmacopoeia, official compendial name, common name, or scientific name. In the application to FDA, the sponsor should provide the generic name (such as the United States Adopted Name Council-approved name) and trade name, if any, of the medicinal product.¹²

The proposed/accepted trade name in the European Community, the Anatomical Therapeutic Chemical code, the proposed strength, pharmaceutical form, and route of administration for the medicinal product, if available, should also be included in the application to EMEA, but they are not required in the application to FDA (see 21 CFR § 316.20(b)).

¹¹ See §§ 316.20(b)(8)(ii), 316.21(c) and (d) for application to FDA. See also § C of Guideline ENTR/6283/00 for application to EMEA.

¹² See § 316.20(b)(2) for application to FDA.

3) PROPOSED ORPHAN DESIGNATION

Note: The sponsor must append a description of the rare disease or condition for which the medicinal product is being or will be investigated, and the reasons why such therapy is needed.¹³ If more than one designation is applied for, the sponsor should submit a separate application for each designation (e.g., one application for the treatment indication and one application for the prevention indication of the medicinal product for the rare disease or condition). If the medicinal product is under development for only a subset of persons with a disease or condition, the sponsor must demonstrate the medical plausibility why the remaining persons with the same disease or condition are not appropriate candidates for use of the medicinal product.¹⁴

The sponsor must also append a discussion on the rationale for the use of the medicinal product for the rare disease or condition in question. All relevant supportive information from non-clinical studies, clinical investigations, and other evidence available to the sponsor, whether positive, negative, or inconclusive, must be submitted.¹⁵

The sponsor must comply with section A on 'Description of the condition' of Guideline ENTR/6283/00 (application to EMEA), and 21 CFR § 316.20(b) (application to FDA) when completing this section.

4) SUMMARY OF DEVELOPMENT STATUS AND REGULATORY HISTORY

Note: The sponsor must append a summary of the world-wide regulatory status and marketing history of the medicinal product to include, where applicable, current investigational uses, previous marketing approvals, orphan status, and adverse regulatory actions, if any, in any country.¹⁶

The sponsor must comply with section E on 'Description of the stage of development' of Guideline ENTR/6283/00 (application to EMEA), and 21 CFR § 316.20(b)(7) (application to FDA) when completing this section.

¹³ See § 316.20(b)(3) for application to FDA.

¹⁴ See § 316.20(b)(6) for application to FDA. See also § A3 of Guideline ENTR/6283/00 for application to EMEA.

¹⁵ See § 316.20(b)(4) for application to FDA. See also § A3 of Guideline ENTR/6283/00 for application to EMEA.

¹⁶ See § 316.20(b)(7) for application to FDA. See also § E of Guideline ENTR/6283/00 for application to EMEA.

5) INFORMATION ON THE SPONSOR

Name/Corporate name:
Contact person/title:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-mail:

Note: In the application to FDA, information on telefax and e-mail is optional.

6) INFORMATION ON THE ENTITY AUTHORISED FOR COMMUNICATION ON BEHALF OF THE SPONSOR (if different from section 5)

Name/Corporate name:
Contact person/title:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-mail:

Note: The sponsor should append a letter authorising the named entity to communicate on behalf of the sponsor, if applicable. Please note that in the application to EMEA, for sponsors whose main business is operated from outside the European Economic Area (EEA) an EEA-established person, or a company, as a contact person for communication should be provided. A proof of establishment in the EEA should be provided in any case. In the application to FDA, a non-United States sponsor must name a permanent resident in the United States as the sponsor's agent together with his/her address, through whom all communications will be made on behalf of the sponsor as required in 21 CFR § 316.22.

7) INFORMATION ON THE MANUFACTURER(S)

a) Manufacturer(s) and site(s) of manufacture of the active substance(s):

Name/Corporate name:
Contact person:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-mail:

b) Manufacturer(s) and site(s) of manufacture of the finished medicinal product:

Name/Corporate name:
Contact person:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-mail:

Note: For products that are in the early stages of development it may not be possible to provide the above information. In application to FDA, only the name and address of the source of the active substance is required, if it is not manufactured by the sponsor.¹⁷

ADDITIONAL REQUIREMENTS EXCLUSIVE TO APPLICATION TO EMEA

1) IF THE ACTIVE SUBSTANCE SCOPE OF THE APPLICATION IS AUTHORISED IN THE EUROPEAN UNION (Please tick [✓] and complete as appropriate)

a) Centralised authorisation (in accordance with Regulation (EC) No 726/2004)

Trade name:
Date of authorisation: □□□□ □□□□ □□□□
Marketing authorisation number(s):
Marketing authorisation holder:

b) Mutual recognition (in accordance with Article 28 of Directive 2001/83/EC)

Reference Member State:
Date of authorisation: □□□□ □□□□ □□□□
Marketing authorisation holder:
Concerned Member State(s) (specify):

* * * * *
AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IS IE
* * * * *
IT LI LT LU LV MT NL NO PL PT RO SE SI SK UK

Note: Please attach details of trade name(s) and marketing authorisation number(s).

¹⁷ See § 316.20(b)(2) for application to FDA.

c) National procedure

Date of authorisation: □□□□ □□□□ □□□□

Marketing authorisation holder:

Member State(s) where authorised (specify):

* * * * *

AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IS IE

* * * * *

IT LI LT LU LV MT NL NO PL PT RO SE SI SK UK

Note: Please attach details of trade name(s) and marketing authorisation number(s).

2) ARTICLE 3(1)(b), EXISTENCE OF OTHER METHODS OF DIAGNOSIS, PREVENTION OR TREATMENT (Please tick [✓] one option)

No other methods exist in the community

Note: For the documentation submitted in support of this application, section D(1) of Guideline ENTR/6283/00 should contain a statement that no other methods currently exist.

Other methods exist but are not considered satisfactory

Note: For the documentation submitted in support of this application, sections D(1) and D(2) of Guideline ENTR/6283/00 should be completed.

Other satisfactory methods exist but this medicinal product will be of significant benefit to those affected by the condition

Note: For the documentation submitted in support of this application, sections D(1) and D(3) of Guideline ENTR/6283/00 should be completed.

3) ATTACH PROOF OF ESTABLISHMENT OF THE SPONSOR IN THE EUROPEAN ECONOMIC AREA

4) INFORMATION ON THE SPONSOR WHOSE MAIN BUSINESS IS OUTSIDE THE EUROPEAN COMMUNITY

Name/Corporate name:

Contact person:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-mail:

5) OTHER INFORMATION

a) Scientific advice:

Has scientific advice been given by the CHMP for this medicinal product?

Yes No

If yes, please provide:

Date of the scientific advice meeting:

Reference of the scientific advice letter:

Note: Please append a copy of the scientific advice letter.

b) Protocol assistance:

Do you intend to seek protocol assistance for this medicinal product?

Yes No

If yes, please provide the projected date.

c) Application for marketing authorisation:

Please provide details on the planned submission of the marketing authorisation application for the orphan indication, if known.

Do you intend to request a fee reduction? Yes No

6) INFORMATION ON THE ENTITY RESPONSIBLE FOR RESEARCH AND DEVELOPMENT OF THE MEDICINAL PRODUCT (if different from section 5 of the Required Information for Designation above)

Name/Corporate name:

Contact person/title:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-mail:

ADDITIONAL REQUIREMENT EXCLUSIVE TO APPLICATION TO FDA

STATEMENT ON THE PARTY IN INTEREST

Note: The sponsor must state whether it is the real party in interest of the development, production, and sales of the orphan medicinal product as required in 21 CFR § 316.20(b)(9).

DECLARATION AND SIGNATURE

Name of the medicinal product(s)/active substance(s):

Proposed orphan designation (i.e., diagnosis, treatment, or prevention of a rare disease or condition):

Sponsor:

The above named sponsor hereby requests orphan designation for the above named medicinal product for the above named indication.

It is hereby confirmed that all relevant information required for the orphan designation of this medicinal product have been included in the application. It is hereby confirmed also that the information provided in the application is complete and accurate to the best of the sponsor's knowledge.

Signature(s) and title of sponsor

Place and date