



Joana Sofia Santos Martins Gomes

# Medicamentos de Terapia Avançada na União Europeia: Uma Perspetiva Regulamentar

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Sofia Santos Martins Gomes

# Medicamentos de Terapia Avançada na União Europeia: Uma Perspetiva Regulamentar

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Sofia dos Santos Martins Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 200811171, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

---

(Joana Sofia Santos Martins Gomes)

## **AGRADECIMENTOS**

Finalizada esta etapa tão importante da minha vida não poderia de deixar de agradecer a todas as pessoas que para ela contribuíram, tornando-a numa experiência inesquecível.

Aos meus pais, Carlos e Fátima, pela motivação e força que sempre me transmitiram durante todo o meu percurso académico e por todos os ensinamentos de vida. Mas em especial pela dedicação e sacrifício durante toda a vida, sem eles nada disto seria possível. A eles um enorme obrigado. Um especial obrigado, também, ao meu irmão, Ricardo.

A todos os amigos que Coimbra me ofereceu! De Bioquímica e Ciências Farmacêuticas levo uma segunda família. Obrigado por todas as gargalhadas, por toda a cumplicidade, pelo apoio incondicional, por estarem sempre lá. Levo na memória momentos inesquecíveis e amigos para a vida! Sem vocês Coimbra não tinha sido a mesma...

Ao Telmo por toda a força e apoio incondicional e por nunca me ter deixado duvidar das minhas capacidades, um carinhoso obrigado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Sérgio Simões, agradeço a oportunidade e por todo o apoio e disponibilidade.

## ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b> .....	<b>2</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Medicamentos de Terapia Avançada</b> .....	<b>5</b>
2.1 Medicamentos de Terapia Genética.....	6
2.2 Medicamentos de Terapia com Células Somáticas .....	8
2.3 Produtos de Engenharia de Tecidos.....	9
2.4 Medicamentos Combinados de Terapia Avançada .....	10
<b>3. Medicamentos de Terapia Avançada – Quadro Regulamentar Europeu</b> .....	<b>11</b>
3.1 O Regulamento No. 1394/2007 relativo a ATMPs.....	13
3.1.1 Comité para as Terapias Avançadas .....	16
3.1.1.1 Recomendação Científica sobre a Classificação de ATMPs .....	17
3.1.1.2 Certificação de Dados de Qualidade e Não-clínicos.....	18
3.2 Pedido de Autorização de Introdução no Mercado e sua Avaliação .....	19
3.3 Requisitos Pós-autorização .....	21
<b>4. Regulamentação de Medicamentos de Terapia Avançada nos EUA</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Considerações Finais</b> .....	<b>25</b>
<b>6. Referências Bibliográficas</b> .....	<b>26</b>
<b>7. Anexos</b> .....	<b>34</b>

## ABREVIATURAS

- AIM** – Autorização de Introdução no Mercado
- ATMP** – Medicamento de Terapia Avançada (*Advanced Therapy Medicinal Product*)
- BLA** – *Biologics License Application*
- BPC** – Boas Práticas Clínicas
- BPF** – Boas Práticas de Fabrico
- CAT** – Comité para as Terapias Avançadas (*Committee for Advanced Therapies*)
- cATMP** – Medicamento Combinado de Terapia Avançada (*Combined Advanced Therapy Medicinal Product*)
- CBER** – *Center for Biologics Evaluation and Research*
- CBMP** – Medicamentos à base de células (*Cell-based Medicinal Products*)
- CE** – Comissão Europeia
- CHMP** – Comité dos Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
- CTD** – Documento Técnico Comum (*Common Technical Document*)
- EMA** – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)
- EUA** – Estados Unidos da América
- FDA** – *U.S. Food and Drug Administration*
- GM-CSF** – Fator Estimulante de Colónias de Granulócitos e Macrófagos (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*)
- GTMP** – Medicamento de Terapia Genética (*Gene Therapy Medicinal Product*)
- GTP** – *Good Tissue Practices*
- HCT/IP** – *Human cell, tissue, and cellular and tissue-based product*
- IND** – *Investigational New Drug Application*
- PAP** – Fosfatase Ácida Prostática (*Prostatic Acid Phosphatase*)
- PME** – Pequena e Média Empresa
- OCTGT** – *Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies*
- SCTMP** – Medicamento de Terapia com Células Somáticas (*Somatic Cell Therapy Medicinal Product*)
- TEP** – Produto de Engenharia de Tecidos (*Tissue Engineered Product*)
- TSE** – Encefalopatia Espongiforme Transmissível (*Transmissible Spongiform Encephalopathy*)
- UE** – União Europeia

**RESUMO** | O aumento do conhecimento científico e das inovações técnicas em áreas como a biologia celular, a biotecnologia e a medicina resultou uma nova classe de biofármacos inovadores, os medicamentos de terapia avançada (ATMPs). Os ATMPs incluem medicamentos de terapia genética, medicamentos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos. A complexidade, a novidade e a enorme diversidade inerentes aos ATMPs determinaram a necessidade de novas ferramentas para a sua regulamentação, de modo a permitir um equilíbrio adequado entre os riscos e os benefícios para os doentes. Assim, a Comissão Europeia estabeleceu um regulamento dedicado aos ATMPs, o Regulamento (CE) No. 1394/2008, o qual entrou em vigor a 30 de dezembro de 2008. Este estabelece regras específicas para avaliação, autorização e comercialização de ATMPs. Neste novo regulamento relativo a ATMPs destaca-se: a obrigatoriedade da autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a criação do Comité para as Terapias Avançadas, a definição de isenção hospitalar, as normas de BPF específicas para estes produtos, os incentivos para PME's e os sistemas de vigilância pós-autorização.

**Palavras-chave:** Medicamentos de Terapia Avançada, União Europeia, Agência Europeia do Medicamento, Quadro Regulamentar.

**ABSTRACT** | Increasing scientific knowledge and technical innovations in the areas of cell biology, biotechnology and medicine resulted in the development of a new class of biopharmaceuticals, the advanced therapy medicinal products (ATMPs). ATMPs include gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue-engineered products. The novelty, complexity and extreme diversity of ATMPs demand new regulatory tools to allow an appropriate balancing of the risks and benefits for the patients. Thus, the European Commission has established a dedicated ATMP regulation, Regulation (EC) No. 1394/2007, which came into force December 30, 2008. This lays down specific rules for evaluation, authorization and commercialization of ATMPs. In this new regulation on ATMPs stands out: the mandatory centralised marketing authorisation procedure, the creation of the Committee for Advanced Therapies, the definition of hospital exemption, the specific GMP regulations for these products, the incentives for small and medium sized enterprises and the post-authorization surveillance systems.

**Keywords:** Advanced Therapy Medicinal Products, European Union, European Medicines Agency, Regulatory Framework.

## I. INTRODUÇÃO

O investimento na investigação e desenvolvimento na área farmacêutica tem vindo a sofrer um aumento ao longo dos anos. No entanto, observa-se uma alteração de paradigma no desenvolvimento de novos fármacos, com uma aposta cada vez mais acentuada nos chamados medicamentos biológicos. O aumento do conhecimento científico e das inovações técnicas em áreas como a biologia celular, a biotecnologia e a medicina resultou no desenvolvimento de abordagens terapêuticas promissoras para a prevenção e o tratamento de doenças humanas, com necessidades terapêuticas ainda sem resposta<sup>[1]</sup>. Estas terapêuticas inovadoras pretendem revolucionar o tratamento de doenças e lesões como o cancro, as doenças hereditárias, a doença de Parkinson, as queimaduras e as lesões do osso e cartilagem<sup>[2]</sup>.

Os medicamentos de terapia avançada (ATMPs) representam uma classe de biofármacos complexa e inovadora que compreende medicamentos de terapia genética, medicamentos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos<sup>[3]</sup>. Esta nova classe de medicamentos está na vanguarda da inovação científica em medicina, ostentando um enorme potencial no tratamento e prognóstico de uma série de patologias, representando uma oportunidade não só para os doentes como também para a Indústria Farmacêutica<sup>[4, 5]</sup>.

A complexidade, a novidade e a enorme diversidade inerentes aos ATMPs determinaram a necessidade de novas ferramentas para a sua regulamentação, de modo a permitir um equilíbrio adequado entre os riscos e os benefícios para os doentes<sup>[1]</sup>. Assim, o intuito principal do desenvolvimento de uma nova regulamentação para esta classe de medicamentos inovadores foi a de proteger e melhorar a saúde pública, bem como garantir a segurança dos doentes na utilização dos mesmos<sup>[6]</sup>. Foi neste sentido que a Comissão Europeia (CE) estabeleceu o Regulamento No. 1394/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada com o intuito de preencher lacunas existentes na Diretiva 2001/83/CE e no Regulamento (CE) No. 726/2004<sup>[1, 7]</sup>. Este novo regulamento estabelece um enquadramento legal no qual se evidenciam os seguintes pontos: o pedido de autorização de introdução no mercado ser, impreterivelmente, através de procedimento centralizado, a criação de novo comité de peritos, o Comité para as Terapias Avançadas (CAT), os novos requisitos técnicos e específicos para cada tipo de medicamento, os requisitos de rastreabilidade e gestão de risco e os especiais incentivos para Pequenas e Médias Empresas (PMEs) de modo a incentivar o empreendedorismo tecnológico<sup>[8]</sup>. Múltiplos desafios surgem devido à natureza dos ATMPs,



sendo a transição das atividades de pesquisa para medicamentos disponíveis para os doentes um processo complexo e, assim, o novo regulamento pretende simplificar este procedimento através da sua harmonização.

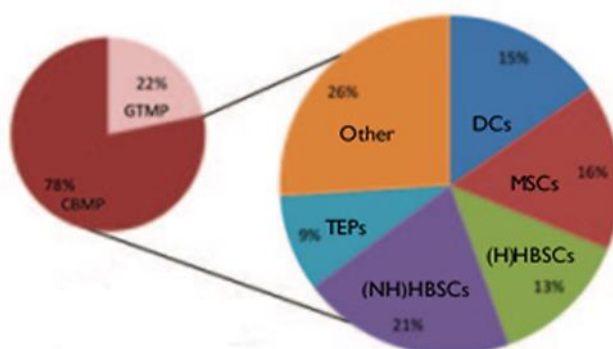
Neste trabalho é abordado o tema da regulamentação de ATMP na União Europeia (UE), evidenciando-se as categorias de produtos abrangidos pela definição de ATMP, o quadro regulamentar relativo a ATMPs com especial destaque para o Regulamento estabelecido para ATMPs e suas especificidades, sendo ainda feita uma breve referência à regulamentação deste tipo de produtos nos EUA.

## 2. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA

A rápida e inovadora evolução no campo da biotecnologia, biologia celular, biociência dos materiais e da medicina regenerativa levaram ao desenvolvimento do que agora são definidos, na Europa, como ATMPs. Estes abrangem os medicamentos de terapia genética (GTMPs), os medicamentos de terapia com células somáticas (SCTMPs), os produtos de engenharia de tecidos (TEPs), bem como os medicamentos combinados de terapia avançada (cATMPs)<sup>[9]</sup>, oferecendo a oportunidade para o tratamento de doenças e lesões que dispõem atualmente de pouca ou nenhuma opção terapêutica eficaz<sup>[10]</sup>.

A investigação e desenvolvimento na área dos ATMPs é realizada, na sua grande maioria, por Universidades, por Hospitais ou por Pequenas e Médias Empresas (PMEs)<sup>[11]</sup> os quais, muitas vezes, têm recursos financeiros limitados, assim como escassos conhecimentos em termos regulamentares, o que pode constituir uma barreira ao desenvolvimento deste tipo de medicamentos dada a complexidade dos requisitos exigidos<sup>[1]</sup>.

Cerca de três quartos da investigação na área dos ATMPs baseia-se em medicamentos à base de células (CBMP), onde se incluem tanto os SCTMPs como os TEPs, sendo a restante representada pelos GTMPs (Figura 1). Em termos de áreas terapêuticas mais estudadas



**Figura 1** – Categorias de ATMPs investigados (em %). Adaptado de [12].

DCs: Células dendríticas; (H)HBSCs: Células estaminais hematopoiéticas uso homólogo; (NH)HBSCs: Células estaminais hematopoiéticas uso não homólogo; MSCs: Células estaminais mesenquimais; TEPs: Produtos de engenharia de Tecidos.

evidenciam-se a oncologia, seguido pelas doenças cardiovasculares e a hematologia<sup>[12]</sup>. Apenas uma ínfima fração dos produtos investigados como potenciais medicamentos, eventualmente, obtêm uma autorização de introdução no mercado (AIM), sendo que a maioria não chega sequer à fase de ensaios clínicos. Dos ATMPs que alcançam os ensaios clínicos, estima-se que menos de um quarto consigam obter AIM, sendo que todo o processo desde a identificação do produto até à obtenção da AIM pode demorar mais de dez anos<sup>[13]</sup>. Na Tabela I estão representados os pedidos de AIM solicitados de 2009 a 2014 por categoria de ATMP, especificando o número total de produtos aprovados. Durante os primeiros cinco meses de 2015 ainda não tinha sido efetuado nenhum pedido de AIM.

**Tabela I** – Pedidos de Autorização de Introdução no Mercado de 2009 a 2014 (maio). Adaptado de [14].

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	Aprovado
<b>Submetido</b>	3	1	2	3	2	1	12	4
<b>GTMP</b>	2	1	-	-	-	1	4	1
<b>SCTMP</b>	-	-	-	1	1	-	2	1
<b>TEP</b>	1	-	2	2	1	-	6	2

Assim, dada a sua complexidade e natureza inovadora, os ATMPs originam novos desafios científicos e regulamentares tanto para os investigadores como para as autoridades reguladoras, que devem trabalhar sinergicamente para que este tipo de medicamentos se torne uma realidade como opção terapêutica num futuro próximo.

## **2.1 MEDICAMENTOS DE TERAPIA GENÉTICA**

Um GTMP refere-se, segundo a Diretiva 2009/120/CE<sup>[15]</sup>, a um medicamento biológico com as seguintes características:

a) Contém uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética;

b) Os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

Nos GTMPs não se incluem as vacinas contra doenças infecciosas.

Os GTMPs destinam-se à entrega de um gene com o intuito de obter, através da sua expressão, um efeito terapêutico num doente. Este gene pode codificar uma proteína que está ausente ou disfuncional ou uma proteína que inibe ou modula a função de uma dada estrutura efetora associada com patologia subjacente<sup>[16]</sup>. A terapia génica pode ser executada utilizando dois procedimentos distintos: *in vivo* ou *ex vivo*. O procedimento da terapia génica *in vivo* baseia-se na administração sistémica no doente da construção do gene de interesse e, embora o DNA possa ser administrado diretamente, é usual recorrer-se a vetores para facilitar o processo de transferência do gene e permitir a entrada e localização intracelular do mesmo, de forma a obter um gene funcional. Pode ainda recorrer-se à administração direta da construção génica no tecido alvo (por exemplo num órgão ou tumor), sendo neste caso o procedimento *in situ*. Por outro lado, o procedimento *ex vivo* requer a remoção prévia das células de um organismo, sendo estas cultivadas *in vitro* com posterior transdução da construção génica. As células geneticamente modificadas são, posteriormente, selecionadas e expandidas em cultura e estas são então introduzidas no organismo do doente<sup>[17]</sup>. As células podem destinar-se a ser utilizadas no próprio indivíduo do qual foram removidas (transplante autólogo), mas estas também podem ser obtidas de um dador compatível sendo posteriormente introduzidas no doente (transplante alogénico)<sup>[18]</sup>.

A transferência do gene de interesse, como referido anteriormente, usualmente requer o auxílio de um vetor, onde se incluem vetores do tipo viral, plasmídeos bacterianos, lipossomas, entre outros<sup>[19]</sup>.

Atualmente, a terapia génica contempla apenas as células somáticas uma vez que a modificação genética de células germinativas é proibida por Lei<sup>[18]</sup>.

A terapia génica foi, inicialmente, direcionada para as doenças hereditárias, normalmente causadas por defeito num único gene (doenças monogénicas) como a hemofilia ou a fibrose cística. Contudo, atualmente, observa-se uma grande aposta da terapia génica em doenças adquiridas, como o cancro e as doenças cardiovasculares, possivelmente, por estas apresentarem uma elevada incidência na população mundial comparativamente com as doenças hereditárias.

O primeiro GTMP aprovado comercialmente, no mundo ocidental, foi o Glybera<sup>®</sup> (*alipogene tiparvovec*), tendo sido concedida a AIM, pela CE, a 25 de Outubro de 2012<sup>[20]</sup>. O Glybera<sup>®</sup> é um medicamento que contém a substância ativa alipogene tiparvovec, baseada num vetor viral adeno-associado, estando indicado no tratamento de adultos com deficiência da lipoproteína lipase, que sofrem de crises graves ou repetidas de pancreatite. A deficiência da lipoproteína lipase é uma doença rara na qual os doentes apresentam um defeito no gene para

a lipoproteína lipase, uma enzima responsável pela decomposição das gorduras<sup>[21]</sup>. Este medicamento está disponível sob a forma de solução injetável. O Glybera<sup>®</sup> foi autorizado em “Circunstâncias Excepcionais” porque, devido á raridade da doença, não foi possível obter informações completas sobre o medicamento e, por esse motivo, tem de ser revisto anualmente para reavaliar a relação benefício-risco.

## **2.2 MEDICAMENTOS DE TERAPIA COM CÉLULAS SOMÁTICAS**

A Diretiva 2009/120/CE<sup>[15]</sup> define um SCTMP como sendo um medicamento biológico com as seguintes características:

a) Contém ou consiste em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;

b) É apresentado como tendo propriedades que permitem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos.

As seguintes manipulações não são consideradas como manipulações substanciais: corte, trituração, moldagem, centrifugação, esterilização, filtração, etc., estando todas descritas no anexo I do Regulamento (CE) No. 1394/2007<sup>[22]</sup>. Pelo contrário, processos que alterem características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais das células ou tecidos são considerados manipulações substanciais<sup>[23]</sup>.

Os SCTMPs são heterogêneos no que diz respeito à origem e tipo de células e na complexidade das manipulações que conduzem ao produto final<sup>[18]</sup>. Os SCTMPs podem ser produzidos a partir de células viáveis autólogas (células do próprio doente), alogénicas (células originárias de um dador) ou xenogénicas (células de origem animal),<sup>[16]</sup> podendo as substâncias ativas dos mesmos compreender células manipuladas, componentes celulares, lisados celulares ou células em proliferação<sup>[11]</sup>.

As células estaminais (células com capacidade de crescer e diferenciar-se em mais de 200 tipos de células) são as mais comumente utilizadas na terapia celular, em especial as células estaminais adultas, podendo estas ser encontradas em vários tecidos, como a medula óssea, o cérebro, o fígado e o pâncreas. O conceito de utilização de células estaminais em medicamentos tem sido associada a variados tipos de células estaminais adultas, como as

células estaminais hematopoiéticas e as células estaminais mesenquimais em doenças como o cancro ou a diabetes *mellitus*<sup>[24]</sup>.

As SCTMPs são, portanto, medicamentos complexos cujas repercussões clínicas resultam da ação farmacológica das células isoladamente ou em combinação com outras substâncias resultando num efeito preventivo, terapêutico ou de diagnóstico.

O Provenge<sup>®</sup> é um exemplo de um ATMP pertencente à classe dos SCTMPs, tendo sido concedida a AIM pela CE a 6 de setembro de 2013. Este medicamento é uma imunoterapia (estimula o sistema imunitário de forma a matar as células cancerígenas), tendo como substância ativa células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (sipuleucel-T). Ou seja, são extraídas células imunitárias do sangue do doente, sendo estas, *ex vivo*, misturadas com uma proteína de fusão que é captada pelas células. A proteína de fusão é a fosfatase ácida prostática (PAP), uma molécula que está presente na maioria das células do cancro da próstata, ligada ao fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), uma molécula que ativa as células imunitárias. Quando são administradas no organismo do doente, as células imunitárias estimulam uma resposta imunitária contra a PAP. Na sequência dessa resposta, o sistema imunitário ataca e mata as células do cancro da próstata, uma vez que contêm PAP<sup>[25]</sup>. Este medicamento está indicado para o tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastizado resistente à castração (suspensão da produção das hormonas masculinas), no qual a quimioterapia não é ainda clinicamente indicada. Contudo, a 6 de maio de 2015, a CE suspendeu a AIM deste medicamento, a pedido do titular de AIM, o qual alegou razões comerciais<sup>[26]</sup>.

### **2.3 PRODUTOS DE ENGENHARIA DE TECIDOS**

Um TEP, como definido no Regulamento (CE) No. 1394/2007<sup>[24]</sup>, é um produto que contenha ou seja constituído por tecidos ou células de engenharia, apresentando propriedades para regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano ou seja utilizado ou administrado em seres humanos com o objetivo de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano.

As células ou tecidos são considerados “de engenharia” caso tenham sido sujeitos a manipulação substancial, por forma a obter características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a regeneração, reparação ou substituição pretendidas ou se não se destinarem a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador<sup>[3]</sup>. O conceito de manipulação substancial é análogo ao referido anteriormente para os SCTMPs.

Um TEP pode conter células ou tecidos, viáveis ou não viáveis, de origem humana ou animal ou de ambas as origens, podendo também conter outras substâncias, como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, substâncias químicas, suportes ou matrizes.

De facto, os SCTMPs e os TEPs podem ter como base o mesmo tipo de componentes (por exemplo as células estaminais), sendo distinguidos, sobretudo, tendo em conta o modo de ação em conjunto com a função pretendida para o produto. Por exemplo, uma preparação de células derivadas do tecido muscular esquelético adulto, destinada ao tratamento da incontinência urinária de esforço, é classificada como TEP, uma vez que as células são administradas, principalmente, com vista a regeneração, reparação ou substituição de um tecido humano<sup>[23]</sup>.

O ChondroCelect<sup>®</sup> é um TEP, cuja AIM foi concedida pela CE a 5 de outubro de 2009, sendo utilizado em adultos para reparar uma deficiência na cartilagem do joelho, mais especificamente, uma deficiência na cartilagem do côndilo femoral (extremidade inferior do osso da coxa) que origina os sintomas. A substância ativa do ChondroCelect<sup>®</sup> são as células de cartilagem do próprio doente. Estas células autólogas de cartilagem expressam proteínas marcadoras específicas e são expandidas, *ex vivo*, com vista a produzir células suficientes para fazer uma suspensão a ser usada no tratamento da deficiência da cartilagem. Durante a cirurgia do joelho, a suspensão é implantada na deficiência da cartilagem do doente, sendo usada uma membrana biológica como selo para manter as células no local enquanto a cartilagem é reparada. Estas células reparam as deficiências do joelho através da produção de cartilagem nova<sup>[27]</sup>.

#### **2.4 MEDICAMENTOS COMBINADOS DE TERAPIA AVANÇADA**

Entende-se por cATMP, segundo o Regulamento (CE) No. 1394/2007<sup>[22]</sup>, um ATMP que incorpore, como parte integrante do produto, um ou mais dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis e que a sua estrutura celular ou tecidual, contenha células ou tecidos viáveis ou não viáveis, seja suscetível de atuar no corpo humano através de um modo de ação que possa considerar-se principal em relação aos referidos dispositivos.

Os requerimentos essenciais que os dispositivos médicos e dispositivos médicos implantáveis referidos anteriormente devem satisfazer, de forma a assegurar um nível adequado de qualidade e segurança, encontram-se descritos, respetivamente, na Diretiva 93/42/CEE<sup>[28]</sup> e na Diretiva 90/385/CEE<sup>[29]</sup>. A conformidade dos dispositivos médicos é, geralmente, avaliada por um organismo notificado com qualificação adequada neste campo<sup>[16]</sup>.

Qualquer dispositivo médico utilizado em combinação com as células ou tecidos deve ser descrito e a sua função sustentada por meio de propriedades químicas, biológicas, físicas ou mecânicas<sup>[3]</sup>.

Assim, dispositivos médicos, como o *pacemaker* ou o *stent* coronário, podem ser combinados com células ou tecidos de modo a melhorar os resultados clínicos dos doentes, uma vez que a resposta do doente a uma combinação de um dispositivo médico com células ou tecido pode ser diferente ao observado com qualquer um dos componentes sozinho.

### 3. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA – QUADRO REGULAMENTAR EUROPEU

O quadro regulamentar para ATMPs é estabelecido pelo Regulamento (CE) No. 1394/2007<sup>[22]</sup> relativo a medicamentos de terapia avançada, que entrou em vigor a 30 de dezembro de 2008 com o objetivo de facultar um quadro regulamentar consolidado e harmonizado para estes medicamentos inovadores. Devido à novidade, à complexidade e à especificidade técnica dos ATMPs, eram necessárias regras harmonizadas e especialmente adaptadas para garantir a livre circulação destes medicamentos na UE, a fim de facilitar o seu acesso ao mercado da UE e promover a competitividade das empresas farmacêuticas europeias, garantindo, concomitantemente, um elevado nível de proteção da saúde dos doentes<sup>[30]</sup>. De facto, a falta de um quadro regulamentar abrangente, claro e uniforme tornava este mercado altamente heterogéneo e segmentado na Europa ocasionando, por exemplo, produtos com uma grande diversidade em termos de qualidade devido às diferentes exigências entre países.

O Regulamento No. 1394/2007 é estabelecido sobre as diretivas estabelecidas para os medicamentos para uso humano (Diretiva 2001/83/CE), para as normas de qualidade e segurança respeitantes a tecidos e células de origem humana (Diretiva 2004/23/CE), para os dispositivos médicos (Diretiva 93/42/CEE), para os dispositivos médicos implantáveis (Diretiva 90/385/CEE) e para os procedimentos centralizados (Regulamento No. 726/2004<sup>[31]</sup><sup>[32]</sup>).

Os ATMPs devem cumprir as mesmas normas científicas e regulamentares que todos os outros tipos de medicamentos. A Diretiva 2001/83/CE<sup>[33]</sup> consolida toda a regulamentação de produtos biotecnológicos para uso humano, todavia, os requisitos técnicos, em especial o tipo e o nível de qualidade, de dados pré-clínicos e clínicos necessários para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia de ATMPs podem ser altamente específicos. Neste sentido,

esta Diretiva foi alterada pela Diretiva 2009/120/CE<sup>[15]</sup> em determinados pontos, em virtude dos progressos científicos e técnicos verificados no domínio das terapias avançadas. Embora, o anexo I da Diretiva 2001/83/CE já contemplasse os GTMPs e os SCTMP, era necessário estabelecer requisitos para os TEPs, o que se materializou com o Regulamento No. 1394/2007.

A Diretiva 2004/23/CE<sup>[34]</sup> estabelece normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana. De facto, o Regulamento No. 1394/2007 não revoga os princípios básicos estabelecidos nesta Diretiva, mas complementa-los com requisitos suplementares. Assim, caso o ATMP contenha tecidos ou células de origem humana, esta Diretiva apenas se aplica no que se refere à dádiva, à colheita e à análise, visto que os demais aspetos estão cobertos no Regulamento No. 1394/2007. No caso de ATMPs com componentes do sangue ou células sanguíneas, a Diretiva 2002/98/CE<sup>[35]</sup> é também aplicável.

Os ATMPs podem também incorporar dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis (no caso dos cATMP), devendo estes cumprir os requisitos essenciais estabelecidos, respetivamente, na Diretiva 93/42/CEE<sup>[28]</sup> e na Diretiva 90/38/CEE<sup>[29]</sup>, ambas alteradas em determinados pontos pela Diretiva 2007/47/CE<sup>[36]</sup>, face ao progresso técnico. Estas têm como finalidade garantir um nível adequado de qualidade e segurança aquando da utilização destes dispositivos num cATMP, sendo a sua avaliação efetuada por um organismo notificado, em conformidade com as diretivas acima referidas. Os resultados desta avaliação têm de ser reconhecidos pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) na avaliação de um cATMP realizada ao abrigo do Regulamento No. 1394/2007.

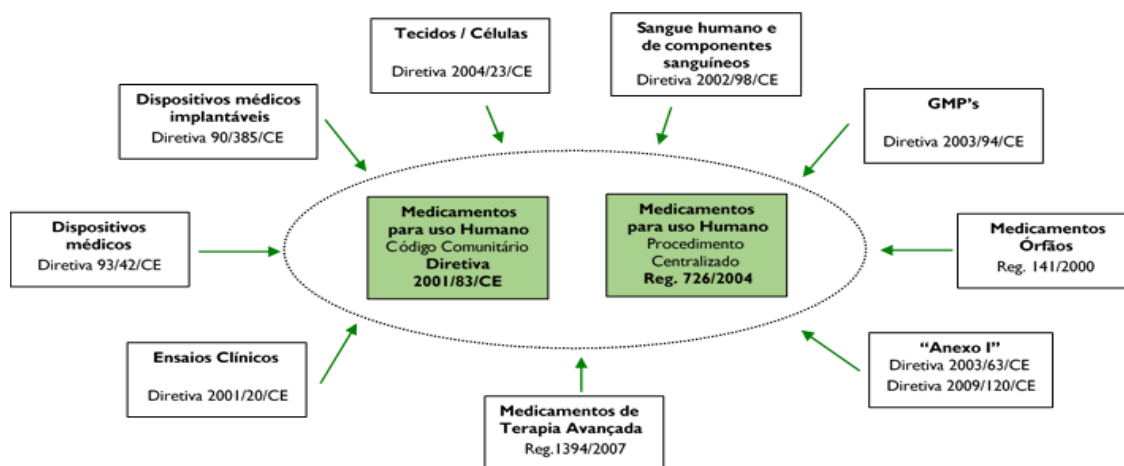
Em relação aos ensaios clínicos dos ATMPs, estes devem ser conduzidos em conformidade com os princípios globais e os requisitos éticos estabelecidos na Diretiva 2001/20/CE<sup>[37]</sup>, referente à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Porém, a Diretiva 2005/28/CE<sup>[38]</sup>, que estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de BPC no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, deve ser adaptada tendo em conta as características técnicas específicas dos ATMPs.

Por outro lado, o fabrico de ATMPs deve respeitar os princípios das Boas Práticas de Fabrico (BPF), tal como descritos na Diretiva 2003/94/CE<sup>[39]</sup> que estabelece princípios e diretrizes das BPF de medicamentos e de medicamentos experimentais para uso humano, devendo ser adaptados, sempre que necessário, de modo a retratar a natureza específica destes produtos. Além disso, desde 31 de janeiro de 2013 aplica-se a *Guideline* das BPF, com



revisão do anexo 2<sup>[40]</sup>, referente ao fabrico de Substâncias Ativas Biológicas e Medicamentos Biológicos para uso humano. Este foi revisto em consequência das novas tecnologias de fabrico e do aumento da amplitude dos Medicamentos Biológicos para incluir novos tipos de produtos como os ATMPs.

De facto, apesar do regulamento central dos ATMPs ser o Regulamento No. 1394/2007, este tipo de medicamentos é abrangido por uma diversidade de regulamentos e diretivas, que demonstra toda a complexidade a si associada (Figura 2).



**Figura 2** – Diversidade de regulamentos e diretivas pelos quais os ATMPs são abrangidos. Adaptado de [14].

### **3.1 O REGULAMENTO NO. 1394/2007 RELATIVO A ATMPs**

O Regulamento No. 1394/2007 referente aos ATMPs define quais os produtos que devem ser incluídos nesta categoria de medicamentos e estabelece regras específicas para a sua avaliação, autorização e supervisão, de modo a garantir a sua segurança e eficácia<sup>[4]</sup>. Este regulamento destina-se a ATMPs que são preparados industrialmente ou concebidos segundo um método no qual intervém um processo industrial, estando excluídos do seu âmbito de aplicação os ATMPs preparados numa base não rotineira, de acordo com normas de qualidade específicas e utilizados no mesmo Estado-Membro, num hospital, sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico, a fim de executar uma receita médica individual.

Os principais aspetos que se destacam no presente regulamento são: a obrigatoriedade da autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a criação do Comité para as Terapias Avançadas dada a complexidade dos ATMPs, a definição de isenção

hospitalar, as normas de BPF específicas para estes produtos, os incentivos para PMEs e os sistemas de vigilância pós-autorização<sup>[41]</sup>.

Os restantes medicamentos de biotecnologia regulamentados a nível comunitário já eram sujeitos a um procedimento de autorização centralizado, tendo-se tornado igualmente obrigatório para os ATMPs após a entrada em vigor deste regulamento. Esta deliberação tem como intuito ultrapassar a escassez de conhecimentos especializados na Comunidade, assegurar um elevado nível de avaliação científica destes medicamentos na Comunidade, preservar a confiança dos doentes e dos profissionais de saúde nessa avaliação e facilitar o acesso dessas tecnologias inovadoras ao mercado comunitário<sup>[22]</sup>. O procedimento centralizado envolve uma única avaliação científica da qualidade, da segurança e da eficácia do produto, efetuada seguindo os mais elevados padrões pela EMA, instituída pelo Regulamento (CE) No. 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004<sup>[31]</sup>. Todavia, a legislação sobre ATMPs a nível comunitário não deverá, evidentemente, afetar a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja a venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contenham, sejam constituídos ou derivem de qualquer tipo de células de origem humana, como as células estaminais embrionárias ou células de origem animal.

O presente regulamento também determina, no artigo 28.º, a possibilidade da chamada “Isenção Hospitalar”, na qual os Estados-Membros têm o poder de autorizar a utilização de ATMPs individualizados e preparados a título esporádico na ausência de uma AIM, desde que o medicamento seja utilizado para doentes individuais num Hospital e sob a responsabilidade profissional de um médico<sup>[22]</sup>. A Isenção Hospitalar requer a aplicação de requisitos nacionais em matéria de qualidade, rastreabilidade e farmacovigilância equivalentes aos exigidos para medicamentos com AIM. Deste modo, esta exceção prevista ao regulamento permite que os doentes recebam um ATMP nos casos em que não esteja disponível nenhum medicamento autorizado, facilita igualmente a investigação e o desenvolvimento no campo das terapias avançadas por organizações sem fins lucrativos (como hospitais e universidades) e pode constituir, ainda, uma mais-valia para obter informações antes de decidir obter uma AIM. A Isenção Hospitalar foi estabelecida para ser um quadro aplicável em situações excecionais e limitada ao respetivo Estado-Membro, porém a experiência adquirida desde a entrada em vigor do regulamento revela a possibilidade de que uma utilização muito ampla deste conceito possa ser dissuasora da apresentação de pedidos de AIM, por exemplo pelo facto dos ATMPs com AIM terem custos de desenvolvimento e manutenção mais elevados comparativamente com os ATMPs disponibilizados através da Isenção Hospitalar, consequência das exigências pós-comercialização. De facto, se a isenção hospitalar se tornasse a via normal para comercializar

terapias avançadas, haveria consequências prejudiciais para a saúde pública, por um lado porque os ensaios clínicos continuam a constituir o principal meio para obter informações fiáveis sobre a eficácia e o perfil de segurança de um medicamento e, por outro lado, a recolha de dados sobre a eficácia e a segurança do tratamento seria comprometida, uma vez que cada centro apenas geraria informações sobre um número reduzido de doentes e não haveria qualquer transmissão de informações entre autoridades competentes de diferentes Estados-membros. Adicionalmente, o tratamento não seria disponibilizado a todos os doentes em toda a UE. Outro problema é a falta de clarificação das condições ao abrigo das quais a Isenção Hospitalar é possível e dos requisitos que lhe estão associados, em parte devido às diferentes abordagens quanto ao significado de “esporádico”, o que leva a uma diferente utilização desta derrogação nos vários Estados-Membros<sup>[13, 42]</sup>.

O regulamento dos ATMPs habilita, também, a CE a adotar requisitos específicos em matéria de BPFs e, neste seguimento, desde 31 de janeiro de 2013 é aplicável a *Guideline* das Boas Práticas de Fabrico, com revisão do Anexo 2 com adaptações específicas para os ATMPs. O anexo reconhece a variabilidade inerente a este tipo de medicamentos e o risco acrescido de contaminação microbiana e transferência de patogénicos associados aos processos biológicos de cultura e aos materiais. Neste sentido, os princípios de gestão de riscos de qualidade são de enorme importância para o desenvolvimento da estratégia de controlo de fabrico. Além disso, quando materiais derivados de animais são utilizados durante o fabrico, os ATMPs devem cumprir a orientação, de modo a minimizar o risco de transmissão de encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSEs)<sup>[40]</sup>.

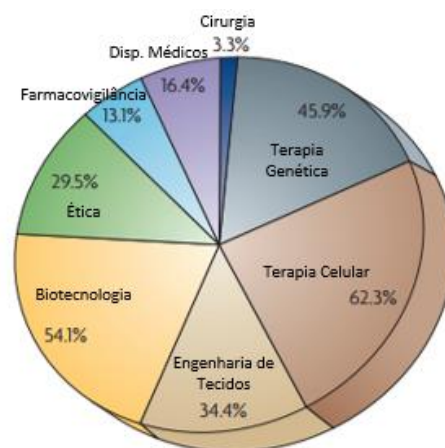
Como referido anteriormente, a investigação e desenvolvimento de ATMPs são, maioritariamente, conduzidos por Hospitais, Universidades e PMEs, os quais tendem a ter recursos limitados tanto em termos financeiros como em termos de experiência regulamentar<sup>[12]</sup>. É neste seguimento que surgem os incentivos estabelecidos no capítulo 6 do regulamento dos ATMPs, com o intuito de estimular a investigação e o desenvolvimento no domínio das Terapias Avançadas. Estes incentivos abrangem aconselhamento científico, recomendação científica sobre a classificação como terapias avançadas, certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos e redução da taxa aplicável à AIM. O aconselhamento científico pode ser solicitado à EMA pelo requerente ou titular de uma AIM, tendo como intuito assegurar que as atividades de desenvolvimento são concebidas da melhor forma possível no sentido de maximizar as possibilidades de obtenção de uma AIM. Como incentivo aos responsáveis pelo desenvolvimento a debater o desenvolvimento dos seus produtos, são aplicadas reduções significativas a nível das taxas para os pedidos de aconselhamento científico,

sendo o desconto de 90 % no caso das PME. Em relação à redução de taxas, as taxas associadas ao pedido de AIM e às atividades pós-comercialização (durante o primeiro ano após a concessão da autorização) eram reduzidas em 50 % para as PME e hospitais se o ATMP em causa representasse um interesse específico de saúde pública para a Comunidade, no entanto, estas reduções de taxas foram limitadas no tempo e já não se aplicam. De facto, os custos associados às atividades de pós-comercialização podem ser significativos e estes podem ser inabarcáveis para as pequenas empresas, nomeadamente até ao momento em que o medicamento seja capaz de gerar rendimentos, o que pode constituir uma barreira para o desenvolvimento de ATMPs<sup>[13, 22]</sup>. Os casos específicos da recomendação científica sobre a classificação de ATMPs e da certificação de dados de qualidade e não-clínicos serão abordados posteriormente neste trabalho.

Central a este regulamento é a criação do Comité para as Terapias Avançadas da EMA, o qual é responsável pela avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos ATMPs e pelo acompanhamento dos progressos científicos neste campo. De seguida, será abordado este tema com maior detalhe.

### 3.1.1 Comité para as Terapias Avançadas (CAT)

A avaliação de ATMPs exige frequentemente conhecimentos especializados muito específicos, que ultrapassam, muitas vezes, o domínio do farmacêutico tradicional e compreendem áreas que estão na fronteira com outros sectores, como a biotecnologia e os dispositivos médicos. Foi neste sentido que surgiu o CAT, no âmbito da EMA, um comité científico multidisciplinar que congrega os melhores conhecimentos especializados disponíveis em matéria de ATMPs na Comunidade. A composição deste Comité deverá assegurar a cobertura adequada das áreas científicas relevantes para as terapias avançadas, incluindo a terapia genética, a terapia celular, a engenharia de tecidos, os dispositivos médicos, a biotecnologia, a cirurgia, a farmacovigilância e a ética (Figura 3). Deverão também estar representados as associações de doentes e os clínicos com experiência científica em ATMPs. Os membros do CAT são nomeados por um período renovável de 3 anos<sup>[44]</sup>.



**Figura 3** – Área científica de especialização dos membros e suplentes do CAT (em %). Adaptado de [16].

O CAT é responsável pela elaboração de projetos de parecer sobre a qualidade, a segurança e a eficácia de cada ATMP, para aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA. Além disso, o CAT desenvolve outras atividades, as quais abrangem fornecer recomendações sobre a classificação de ATMPs, avaliar dados de qualidade e não clínicos de PMEs, disponibilizar, a pedido da CE, conhecimentos científicos especializados e aconselhamento científico para qualquer iniciativa comunitária relacionada com o desenvolvimento de medicamentos e terapias inovadores e apoiar nos procedimentos de aconselhamento científico<sup>[22]</sup>.

### **3.1.1.1 Recomendação Científica sobre a Classificação de ATMPs**

A recomendação científica sobre a classificação de ATMPs é um procedimento opcional para os requerentes, que envolve o CAT.

O procedimento de classificação de ATMP foi estabelecido a fim de resolver, o mais cedo possível, as questões de casos limite em que a classificação de um produto baseado em genes, células ou tecidos não é clara. Assim, qualquer requerente que desenvolva um produto baseado em genes, células ou tecidos pode solicitar uma recomendação científica, tendo em vista determinar se o produto referido é abrangido, com fundamentação científica, pela definição de ATMP. Caso o produto cumpra essa definição, o CAT, na sua recomendação científica, conclui se preenche a definição de GTMP, de SCTMP, de TEP ou de cATMP<sup>[13, 44]</sup>. Os medicamentos que consistem em células ou tecidos, pelo facto do conceito de manipulação substancial ser dúbio, são exemplo de casos que podem suscitar dúvida se são, ou não, considerados ATMP.

A informação de suporte ao pedido de classificação de um ATMP deve ser apresentada utilizando o formulário modelo, sendo que o requerente deve fornecer informações sobre o produto (por exemplo substância ativa, produto acabado, mecanismo de ação e utilização prevista) e sobre o estado de desenvolvimento do produto (incluindo elementos do fabrico, aspetos de qualidade e esboço do desenvolvimento não-clínico e clínico) relevante para a classificação do ATMP<sup>[44]</sup>.

Após a receção de um pedido válido, o CAT oferece uma recomendação científica sobre a classificação, após consulta com a CE, no prazo de 60 dias<sup>[23]</sup>. O fluxograma com os prazos e principais passos do procedimento de recomendação de classificação pelo CAT encontra-se no Anexo I.

O aconselhamento é prestado gratuitamente e não é vinculativo. Devido ao seu processo simples e rápido, a classificação do ATMP, pode constituir a primeira oportunidade do requerente iniciar o diálogo com os órgãos reguladores.

### **3.1.1.2 Certificação de Dados de Qualidade e Não-clínicos**

As PME são, frequentemente, responsáveis por efetuar os estudos necessários para demonstrar a qualidade e a segurança não clínica dos ATMPs. Como incentivo à realização desses estudos, foi criado um sistema de avaliação e de certificação, pela EMA, dos dados deles resultantes independentemente de qualquer pedido de AIM. Ainda que a certificação não seja juridicamente vinculativa, este sistema destina-se a facilitar a avaliação de qualquer pedido futuro de ensaios clínicos e de AIM que se baseie nos mesmos dados e, por esse motivo, a avaliação de um pedido de certificação é efetuada em conformidade com os mesmos requisitos científicos e técnicos que os aplicáveis a um pedido de AIM<sup>[22]</sup>. A certificação destina-se unicamente a PMEs, sendo o CAT responsável pela avaliação dos pedidos de certificação.

Embora do ponto de vista legal, os requerentes das PME possam apresentar os pedidos de certificação de ATMPs em qualquer fase de desenvolvimento, para garantir o valor acrescentado das certificações, importa prever um conjunto mínimo de dados exigidos para a certificação. A certificação proporciona às PMEs uma ferramenta para negociar com grandes empresas farmacêuticas ou para atrair apoio financeiro para o desenvolvimento do seu produto, incluindo a realização de ensaios clínicos.

Os dados devem ser apresentados de acordo com os módulos 3 e 4 do Anexo I da Diretiva 2001/83/CE, ou seja, no formato do Documento Técnico Comum (CTD) e o dossiê deve conter um resumo geral da qualidade e uma síntese não clínica dos dados apresentados para certificação no mesmo formato que o Módulo 2 do CTD. O módulo 3, para efeito do pedido de certificação, deve conter, pelo menos, os seguintes dados: as informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas, o processo de fabrico da substância ativa (à exceção dos dados sobre o processo de validação), a caracterização da substância ativa (limitada aos dados necessários para descrever adequadamente a substância ativa), o controlo da substância ativa (à exceção dos dados sobre o processo de validação dos ensaios) e a descrição e composição do produto acabado. O módulo 4 deve conter dados farmacodinâmicos primários de apoio à fundamentação da utilização terapêutica proposta, dados sobre a biodistribuição farmacocinética se pertinentes

para corroborar os dados farmacodinâmicos primários e, pelo menos, um estudo de toxicidade<sup>[45-47]</sup>.

O CAT avalia o pedido válido no prazo de 90 dias após ter acusado a sua recepção, podendo solicitar que o requerente forneça informações adicionais num determinado prazo<sup>[45]</sup>. O esquema dos prazos do procedimento de certificação de dados de qualidade e não-clínicos para PMEs encontra-se no Anexo II.

Quando o CAT tiver concluído a sua avaliação, a EMA informa o requerente ao qual fornece os seguintes documentos: um relatório de avaliação pormenorizando, em especial, as razões que deram origem à decisão do CAT acerca do pedido, um certificado que identifica os dados sobre a qualidade e, sempre que aplicável, os dados não clínicos apresentados, bem como as metodologias de ensaio que cumprem os requisitos científicos e técnicos (se for adequado com base nesta avaliação) e sempre que o CAT considere adequado uma lista de questões que o requerente deverá considerar no futuro, relativamente ao cumprimento dos requisitos científicos e técnicos<sup>[45, 47]</sup>.

Todavia, apenas um número muito reduzido de pedidos de certificações têm sido solicitados, o que pode ser parcialmente explicado pela exclusão das entidades não comerciais do sistema de certificação<sup>[13]</sup>. Alargar a categoria de requerentes que podem requerer uma certificação poderia, por conseguinte, contribuir para aumentar o valor acrescentado desta ferramenta.

### **3.2 PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E SUA AVALIAÇÃO**

Como anteriormente referido, os ATMPs estão sujeitos a um procedimento de autorização centralizado e, neste sentido, a documentação a apresentar no pedido de AIM deve ser organizada em formato CTD. O CTD é organizado em 5 módulos<sup>[48, 49]</sup>:

- Módulo 1: Informação administrativa, regional e nacional - inclui o formulário de pedido de AIM, o Resumo de Características de Medicamento proposto, o Folheto Informativo proposto, a Rotulagem proposta, etc.;
- Módulo 2: Inclui o Sumário Geral de Qualidade, o Sumário e a Avaliação Crítica Pré-Clínica e o Sumário e a Avaliação Crítica Clínica, elaborados por peritos qualificados;
- Módulo 3: Inclui a documentação química, farmacêutica e biológica;
- Módulo 4: Inclui os relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento;
- Módulo 5: Inclui os relatórios dos ensaios clínicos.

A Diretiva 2009/120/CE da Comissão prevê requisitos adaptados em termos da informação que os requerentes devem fornecer aquando da apresentação do pedido de AIM de um ATMP. Assim, atendendo à natureza específica destes medicamentos, está igualmente prevista a possibilidade de aplicar uma abordagem baseada no risco para determinar a extensão de dados sobre a qualidade, de dados não clínicos e dados clínicos a incluir no pedido de AIM<sup>[13,15]</sup>. A abordagem baseada no risco baseia-se na identificação dos diversos riscos associados ao uso clínico de um ATMP e fatores de risco inerentes ao ATMP no que diz respeito à qualidade, segurança e eficácia<sup>[50]</sup>.

A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os fatores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem das células (autóloga, alogénica ou xenogénica), a capacidade de proliferação e/ou diferenciação e de iniciar uma resposta imunológica, o nível de manipulação celular, a combinação de células com moléculas bioativas ou materiais estruturais, a natureza dos GTMP, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade e o modo de administração ou utilização. Os dados não clínicos e clínicos pertinentes disponíveis ou a experiência com outros ATMPs conexos poderão também ser tidos em conta na análise do risco<sup>[15]</sup>. Caso o requerente utilize a abordagem baseada no risco para justificar os dados incluídos no pedido de AIM, este deve comunicar a sua intenção à EMA e aos relatores no início da pré-apresentação (ou seja, antes/durante as reuniões de pré-submissão) e esta deverá ser incluída e descrita no módulo 2<sup>[50]</sup>.

O regulamento de ATMPs exige que os pedidos de AIM de terapias avançadas sejam apresentados à EMA, podendo a avaliação científica destes medicamentos envolver até cinco comités: o CAT, o CHMP, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o Comité Pediátrico e o Comité dos Medicamentos Órfãos (caso o requerente solicite estatuto de medicamento órfão)<sup>[13]</sup>.

A avaliação do pedido de AIM é efetuada por duas equipas independentes (relator e co-relator pertencentes ao CAT, ambas as equipas auxiliadas por peritos das diferentes áreas e com um coordenador do CHMP) num prazo de 210 dias, excluindo os *clock-stops*, por exemplo o tempo que leva o requerente a responder às questões colocadas pelo CAT (Anexo III)<sup>[51]</sup>. O CAT prepara um parecer primário sobre a qualidade, segurança e eficácia de cada produto. Esta opinião é então enviada ao CHMP, o comité responsável pelos medicamentos para uso humano da EMA. Com base na opinião do CAT, o CHMP adota uma recomendação



sobre a concessão, alteração, suspensão ou revogação da autorização de comercialização, a qual é enviada à CE para uma decisão.

### **3.3 REQUISITOS PÓS-AUTORIZAÇÃO**

O acompanhamento da eficácia e de reações adversas constitui um aspeto fundamental do regulamento relativo aos ATMPs e, assim, o requerente deve pormenorizar, no pedido de AIM as medidas previstas para assegurar esse acompanhamento.

Caso se justifique por motivos de saúde pública, a CE deve exigir, mediante parecer da EMA, ao titular da AIM que instaure um sistema adequado de gestão do risco, concebido para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados com ATMPs, incluindo uma avaliação da eficácia desse sistema<sup>[22]</sup>. Os sistemas de acompanhamento de segurança e eficácia fazem parte do sistema de gestão de risco, podendo incluir vigilância passiva e ativa, estudos observacionais ou ensaios clínicos. De facto, devido à novidade, complexidade e especificidade técnicas, os ATMPs podem originar novos e inexplorados riscos para a saúde pública, devendo ter-se em consideração, por exemplo, os riscos para os dadores vivos, os riscos para os doentes relacionados com as características do produto e com os procedimentos de administração, os riscos relacionados com a interação do produto com o doente, os riscos relacionados com matrizes e biomateriais e riscos relacionados com a persistência do produto no doente. Por outro lado, dada a natureza dos ATMPs e as características das doenças a que se destinam, apenas dados limitados de eficácia podem estar disponíveis no final dos ensaios clínicos pré-autorização (dinâmica lenta da doença e efeitos do tratamento) e, portanto, a avaliação completa da eficácia pode precisar de vários anos de acompanhamento, podendo haver situações que exigem que o perfil de eficácia continue a ser estudado na fase pós-autorização<sup>[52]</sup>.

Outro requisito pós-autorização estabelecido pelo regulamento dos ATMPs é a existência de um sistema que permita efetuar a rastreabilidade total do doente, bem como do produto e seus materiais de base, a fim de controlar a segurança dos ATMPs. Assim, o titular de uma AIM de um ATMP deve criar e manter um sistema que assegure a rastreabilidade do produto em causa e dos respetivos materiais de base e matérias-primas, devendo os dados ser guardados durante, pelo menos, 30 anos após o termo do prazo de validade. O hospital, instituição ou consultório particular onde o ATMP é utilizado deve estabelecer e manter um sistema de rastreabilidade de doentes e de produtos, devendo este ser suficientemente

pormenorizado para permitir relacionar cada produto com o doente a quem foi administrado e vice-versa<sup>[22, 52]</sup>.

## 4. REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA NOS

### EUA

A FDA é o órgão governamental dos Estados Unidos da América (EUA) responsável pela proteção da saúde pública, ao garantir a segurança e eficácia de medicamentos de uso humano e veterinário, alimentos, suplementos alimentares, produtos biológicos, dispositivos médicos, cosméticos, produtos do tabaco e de produtos que emitem radiação<sup>[53]</sup>.

O CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) é a divisão da FDA responsável pela regulamentação de produtos biológicos para uso humano, incluindo sangue, vacinas, alergénicos, tecidos e terapias celulares e genéticas, sob as leis aplicáveis, incluindo o *Public Health Service Act* e o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Este centro protege e promove a saúde pública, garantindo que os produtos biológicos são seguros, eficazes e disponíveis para aqueles que precisam deles, fornecendo ainda informações para promover o seu uso seguro e adequado<sup>[54]</sup>. O OCTGT (*Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies*) é o grupo, pertencente ao CBER, responsável, especificamente, pela regulamentação das Terapias celulares e genéticas e dos Produtos baseados em tecidos.

Os HCT/P (*Human cell, tissue, and cellular and tissue-based product*) são definidos como produtos que contêm ou são constituídos por células ou tecidos humanos que se destinam a implantação, transplante, infusão, ou transferência para um recetor humano<sup>[55]</sup>. O quadro regulamentar destes produtos é baseado no risco associado ao produto, sendo que produtos que apresentem maior risco estão sujeitos a uma supervisão regulamentar maior e consequentemente, exigem controlo mais abrangente no fabrico e nos ensaios clínicos<sup>[55, 56]</sup>.

Os HCT/P na categoria de baixo risco são células ou tecidos que foram sujeitos a não mais do que a mínima manipulação, destinados a uso clínico homólogo, não combinados com outros produtos (por exemplo dispositivos médicos) e cuja função primária no recetor não é sistémica ou dependente da atividade metabólica das células. Os produtos desta categoria são regulamentados sob o *Public Health Service Act* – secção 361, não lhes é exigida uma avaliação pré-comercialização, não são obrigados a cumprir na íntegra as BPF, tendo apenas de cumprir o regulamento das GTP (*Good Tissue Practices*). As GTP têm como intuito garantir que o HCT/P não contém nenhum agente causador de doença transmissível, não está contaminado nem vai

ser contaminado durante o fabrico através do estabelecimento de requisitos e normas relacionados com a elegibilidade do dador (baseada na triagem do dador para agente causador de doença transmissível e para a doença) e com o fabrico propriamente dito<sup>[56-58]</sup>.

Os HCT/P na categoria de elevado risco compreendem células ou tecidos sujeitos a manipulação substancial, destinados a uso não homólogo ou combinados com outros produtos. Esta categoria inclui ainda as células modificadas geneticamente. Esta categoria de produtos é regulamentada sob o *Public Health Service Act* – secções 351 e 361 e o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* estando, ainda, ao abrigo do regulamento das GTP<sup>[56]</sup>. Contrariamente aos produtos da categoria anterior, estes têm de cumprir, na íntegra, as BPFs e estão sujeitos a requisitos pré-comercialização sendo exigido uma IND (*Investigational New Drug Application*). A IND é um pedido de autorização para administrar um fármaco ou produto biológico experimental em Humanos<sup>[59]</sup>, o qual deve fornecer: dados pré-clínicos (farmacologia e toxicologia), descrição do fabrico e dados de caracterização e segurança do produto e ainda dados sobre o protocolo clínico e o investigador<sup>[60]</sup>. A FDA num prazo de 30 dias, a partir do dia de receção do pedido, notifica o requerente se tem, ou não, autorização para prosseguir para os ensaios clínicos<sup>[61]</sup>. Após a realização das Fases I, II e III dos ensaios clínicos é submetido a BLA (*Biologics License Application*), ou seja, o pedido de autorização para introdução do medicamento biológico no mercado, o qual deve incluir: as informações sobre requerente, os dados sobre o produto e fabrico, os estudos pré-clínicos, os estudos clínicos e marcação/rotulagem<sup>[62]</sup>.

Apesar de alguns produtos de terapia celular já terem sido aprovados, o CBER ainda não aprovou qualquer produto de terapia genética humana para comercialização. Todavia, a quantidade de pesquisa e desenvolvimento na área da terapia celular e genética nos EUA tem vindo a crescer a ritmo acelerado<sup>[63]</sup>. Na Tabela 2 apresentam-se alguns exemplos de produtos à base de células e tecidos aprovados nos EUA.

Contrariamente ao caso da UE, os ATMPs nos EUA não têm um regulamento específico e harmonizado implementado, sendo que o modelo da FDA não abrange a natureza cada vez mais ampla deste tipo de terapias. A FDA não só exige o cumprimento das normas pertinentes, que estão em constante evolução e estabelecidos nas *guidelines*, como também insiste que os produtos recebam autorização antes de sua comercialização como medicamento, produto biológico ou dispositivo médico. De facto, a experiência anterior tem demonstrado que os dados necessários a fim de concluir a BLA, ao nível que é exigido, pode causar dificuldades para os ATMPs. Uma secção da BLA exige que o requerente demonstre que o processo de produção é suficientemente controlado em termos de caracterização e

qualidade, o que para um ATMPs que, por exemplo, envolva a modificação das células do próprio doente pode ser complicado<sup>[8]</sup>.

**Tabela 2** – Exemplos de produtos à base de células e tecidos aprovados nos EUA. Adaptado de [64].

<b>NOME GENÉRICO</b>	<b>ORIGEM</b>	<b>DATA DE APROVAÇÃO</b>	<b>TITULAR DA AUTORIZAÇÃO</b>	<b>AUTORIDADE</b>	<b>INDICAÇÃO</b>
<b>Carticel™</b>	Condrócitos autólogos	22 de Agosto, 1997	Genzyme Tissue Repair	FDA/CBER	Tratamento de defeitos cartilagosos clinicamente significativos e sistemáticos do côndilo femoral por traumatismo agudo ou repetitivo
<b>Provenge®</b>	Células mononucleares autólogas de sangue periférico	29 de Abril, 2010	Dendreon Co.	FDA/CBER	Tratamento do cancro da próstata metastizado, assintomático ou minimamente sintomático, resistente à castração
<b>Laviv®</b>	Fibroblastos Autólogos	21 de Junho, 2011	Fibrocell Science Inc.	FDA/CBER	Melhoria da aparência de rugas nasolabiais moderadas a severas em adultos

Em suma, embora o regulamento europeu seja semelhante ao quadro regulamentar instituído nos EUA sob a autoridade da FDA, é muito mais padronizado, sistemático e abrangente.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ATMPs são medicamentos inovadores desenvolvidos com o intuito de serem utilizados na prevenção e no tratamento de uma série de patologias com necessidades médicas ainda não satisfeitas. Dada a sua natureza e complexidade, este tipo de medicamentos origina inúmeros desafios científicos e regulamentares.

O regulamento dos ATMPs criou um quadro comum para a avaliação das terapias avançadas, concebido para garantir um elevado nível de proteção da saúde humana, bem como a livre circulação destes medicamentos na UE. A criação do CAT em conjunto com os incentivos previstos, nomeadamente a recomendação científica sobre a classificação, a certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos e redução da taxa aplicável à AIM, representaram um marco importante na aplicação deste regulamento. Estes são essenciais para estimular a investigação e o desenvolvimento no domínio das Terapias Avançadas, reconhecendo-se que as interações precoces e o diálogo aberto entre todos os *stakeholders* (investigadores, fabricantes, autoridades reguladoras, médicos e doentes) são de enorme importância para lidar com os desafios inerentes a estes medicamentos.

Embora as terapias avançadas ostentem um enorme potencial, ainda é perceptível a necessidade de adaptação de determinados aspetos relacionados com a regulamentação dos ATMPs, de modo a facilitar o desenvolvimento e comercialização dos mesmos. Assim, é sugerido, por exemplo, o aperfeiçoamento das atuais definições de ATMPs para assegurar uma melhor adequação das definições legais com a realidade científica subjacente e a reflexão sobre o quadro regulamentar adequado para novos medicamentos inovadores que podem não ser abrangidos pelas disposições em vigor; a clarificação das condições de aplicação da isenção hospitalar; a extensão do sistema de certificação para abranger outras partes do processo (ou seja, os aspetos clínicos); revisão dos requisitos aplicáveis à autorização de ATMPs, de modo a garantir que são proporcionados e estão bem adaptados às características específicas; e promoção do contacto dos responsáveis pelo desenvolvimento de ATMPs que trabalham num ambiente académico ou sem fins lucrativos com as autoridades numa fase precoce, através da aplicação de redução das taxas para aconselhamento científico<sup>[13]</sup>.

A regulação dos ATMPs foi, de facto, um importante passo no sentido de proteger os doentes de tratamentos sem uma base científica sólida. E, apesar de apenas quatro ATMPs terem recebido uma AIM, a intensificação substancial da atividade do CAT no domínio do aconselhamento científico e da classificação, bem como o elevado número de ensaios clínicos que implicam ATMPs, são sinais do dinamismo do setor da investigação.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FLORY, E. ; REINHARDT J. - **European Regulatory Tools for Advanced Therapy Medicinal Products**. *Transfus Med Hemother*. Vol.40. N°6 (2013), 409-412.
2. MACNEIL, S. - **Progress and opportunities for tissue-engineered skin**. *Nature*. Vol.445 (2007), 874-880.
3. GALVEZ, P *et al.* - **Development of a cell-based medicinal product: regulatory structures in the European Union**. *Br Med Bull*. Vol.105 (2013), 85-105.
4. ANCANS, J. - **Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development**. *Front Immunol*. Vol.3. N°253 (2012), 1-8.
5. PIRNAY, J.P. *et al.* - **Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union**. *Cell Tissue Bank*. Vol.13. N°3 (2012), 487-498.
6. MAHALATCHIMY, A. *et al.* - **The legal landscape for advanced therapies: material and institutional implementation of European Union rules in France and the United Kingdom**. *J Law Soc*. Vol.39. N°1 (2012), 131-149.
7. HUGHES-WILSON, W. ; MACKAY,D. - **European approval system for advanced therapies: good news for patients and innovators alike**. *Regen Med*. Vol.2. N°1 (2007), 5-6.
8. REHMANN, W. ; MORGAN, G. - **The Regulation of Advanced Therapies: Perspectives from the EU**. Informa UK Ltd, 2009, 1-4. [Acedido a 2 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://united-kingdom.taylorwessing.com/>.
9. CUENDE, N. *et al.* - **The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders concerns**. *Cytotherapy*. Vol.16. N°12 (2014), 1597-1600.

10. PIEPER, J. - **Regulatory: ATMPs and EUTCD**. European Pharmaceutical Contractor, 2011. [Acedido a 2 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.samedanltd.com/>.
11. KLUG, B. *et al.* - **Regulatory Structures for Gene Therapy Medicinal Products in the European Union**. In: FRIEDMANN, T., *Methods in Enzymology*. Oxford: Elsevier Inc., 2012, ISBN: 978-0-12-386509-0. p. 337-339.
12. MACIULAITIS, R. *et al.* - **Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive**. *Mol Ther.* Vol.20. N°3 (2012), 479-482.
13. European Commission. **Report from the Comission to the European Parliament and the Council** - in accordance with Article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Bruxelas: EC, 28 de Março de 2014. [Acedido a 20 de julho de 2015]. Disponível na Internet em: <http://ec.europa.eu/>.
14. SALMIKANGAS, P - **Five Years Post-Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) Regulation Implementation**. [S.l.]:[s.n], 2014. [Acedido a 20 de julho de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.nifds.go.kr/>.
15. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. *Official J. Europ. Union.* L242 (15.9.2009), 3-12.
16. SCHNEIDER, C.K. *et al.* - **Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them**. *Nat Rev Drug Discov.* Vol.9. N°3 (2010), 195-201.
17. **Gene Therapy**. In: DUDEK, R.W., *High-yield Cell and Molecular Biology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, ISBN: 978-0-7817-6887-0. p. 216-217.

18. BELARDELLI, F. *et al.* - **Translational research on advanced therapies.** Ann. Ist. Super. Sanità, 2011. Vol.47. N°1 (2011), 72-78.
19. Committee for Advanced Therapy. **Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products - Draft.** Londres: EMA/CAT, 23 de março de 2015. [Acedido a 5 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
20. WATANABE, N. *et al.* - **Re-examination of regulatory opinions in Europe: possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera.** Molecular Therapy — Methods & Clinical Development. Vol.2 (2014), 1-7. [Acedido a 4 de Agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.nature.com/>.
21. European Medicines Agency. **Summary of European Public Assessment Report – Glybera.** Londres: EMA, 19 de Julho de 2012 . [Acedido a 5 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
22. Regulation (EC) No 1394/2007 of The European Parliament and the Council of the European Union of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official J. Eur. Union. L324 (10.12.2007), 121-137.
23. Committee for Advanced Therapy. **Reflection Paper on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products.** Londres: EMA/CAT, 21 de maio de 2015. [Acedido a 5 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema>.
24. MARTIN, P.G. *et al.* - **Regulatory considerations in production of a cell therapy medicinal product in Europe to clinical research.** Clin Exp Med. Vol.14. N°1 (2014), 25-33.
25. European Medicines Agency. **Summary of European Public Assessment Report – Provenge.** Londres: EMA, 27 de Junho de 2013. [Acedido a 6 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.



26. European Medicines Agency. **Provence - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union**. Londres: EMA, 11 de maio de 2015. [Acedido a 7 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
27. European Medicines Agency. **Summary of European Public Assessment Report – ChondroCelect**. EMA, 10 de Setembro de 2014. [Acedido a 7 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
28. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning Medical Devices. Official J Eur Union. L169 (12.7.1993), 1-60.
29. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the Approximation of the Laws of the Member States relating to Active Implantable Medical Devices. Official J Eur Union. L189 (20.7.1990), 17- 51.
30. European Medicines Agency. **Advanced Therapies - EU Regulation on Advanced Therapies**. [Consult. em 7 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
31. Regulation (EC) No 726/2004 of The European Parliament and the Council of the European Union of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official J. Eur. Union. L136 (30.4.2004), 1-33.
32. MERTSCHING, H. ; WALLES, T. - **Europe's advanced therapy medicinal products: chances and challenges**. Expert Rev Med Devices. Vol.6. Nº 2 (2009), 109-110.
33. Directive 2001/83/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official J. Europ. Union. L311 (28.11.2001), 67-255.
34. Directive 2004/23/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation,

- procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official J. Europ. Union. L102 (7.4.2004), 48-58.
35. Directive 2002/98/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Official J. Europ. Union. L33 (8.2.2003), 30-40.
36. Directive 2007/47/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Official J. Europ. Union. L247 (21.9.2007), 21-55.
37. Directive 2001/20/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official J. Europ. Communities. L121 (1.5.2001), 34-44.
38. Directive 2005/28/EC of The European Parliament and the Council of the European Union of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official J. Europ. Union. L91 (9.4.2005), 13-19.
39. Directive 2003/94/EC of The Commission of the European Communities of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Official J. Europ. Union. L262 (14.10.2003), 22-26.
40. European Commission. **EudraLex: Volume 4, Annex 2 - Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use.** [Acedido a 9 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://ec.europa.eu/>.

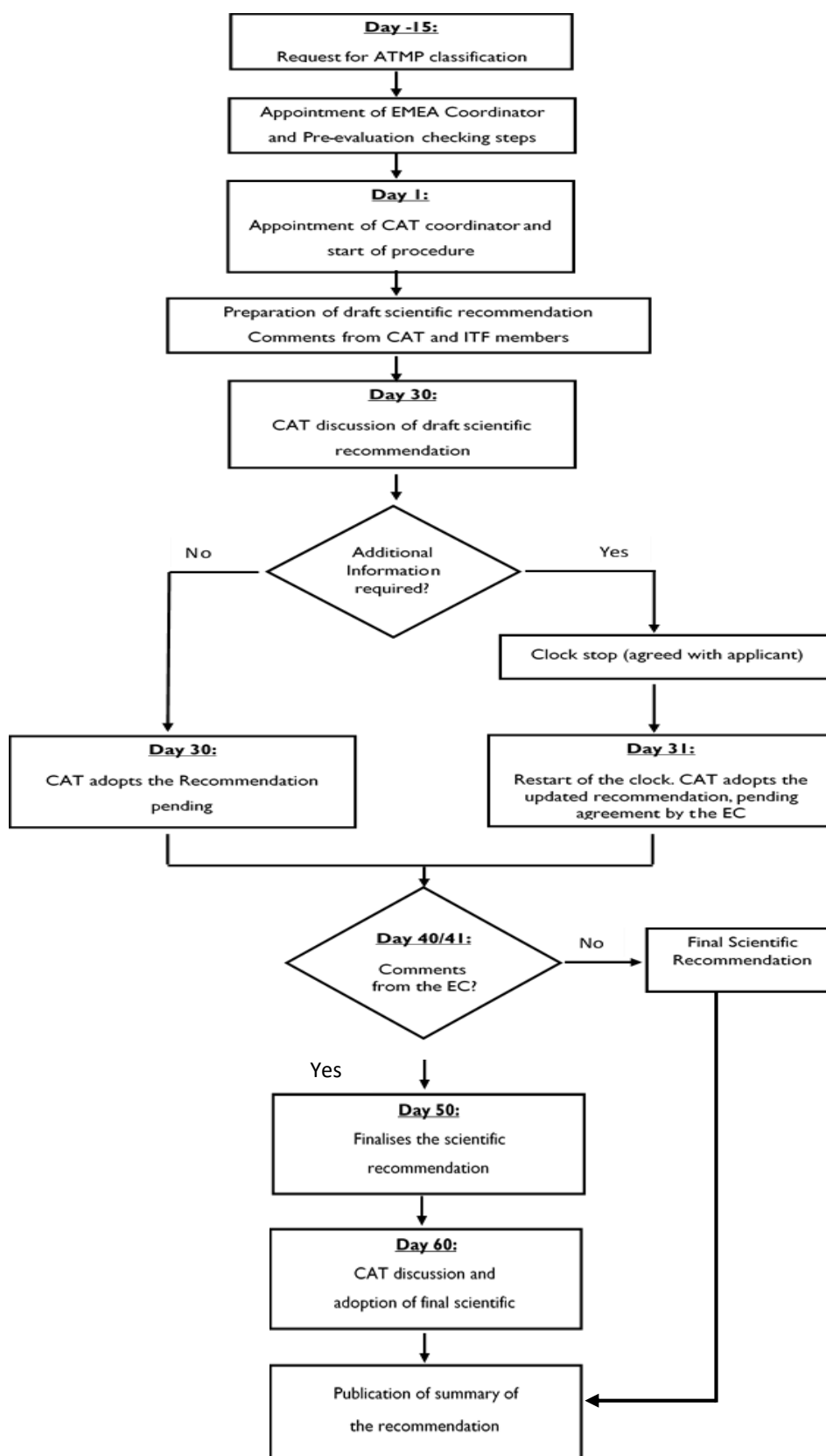
41. VAN WILDER, P. - **Advanced Therapy Medicinal Products and Exemptions to the Regulation 1394/2007: How Confident Can We be? An Exploratory Analysis.** Front Pharmacol. Vol.3 (2012), 12.
42. REISCH, I. ; FERREIRA, M., **Advanced therapy medicinal products for whom? The different facets of hospital exemption.** Regulatory Rapporteur. Vol.10. Nº4 (2013), 11-13.
43. Committee for Advanced Therapy. **Committee for Advanced Therapies (CAT) - Rules of Procedure.** Londres: EMA/CAT, 13 de Fevereiro de 2014. [Acedido a 9 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
44. Committee for Advanced Therapy. **Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) No 1394/2007.** Londres: EMA/CAT, 13 de Dezembro de 2013. [Acedido a 10 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
45. Commission Regulation (EC) No 668/2009 of 24 July 2009 implementing Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council with regard to the evaluation and certification of quality and non-clinical data relating to advanced therapy medicinal products developed by micro, small and medium-sized enterprises . Official J. Eur. Union. L194 (25.7.2009), 7-10.
46. Committee for Advanced Therapy. **Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products.** Londres: EMA/CAT, 10 de Outubro de 2010. [Acedido a 10 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
47. Committee for Advanced Therapy. **Procedural advice on the certification of quality and nonclinical data for small and medium sized enterprises developing advanced therapy medicinal products.** Londres: EMA/CAT, 15 de Outubro de 2010. [Acedido a 10 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

48. FERREIRA, D. - **O Dossier de Autorização de Introdução no Mercado.** Infarmed, 2004. [Acedido a 18 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/>.
49. RAM-LIEBIG, G. *et al.* - **Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe.** *Adv Drug Deliv Rev*, 82-83 (2015), 181-191.
50. Committee for Advanced Therapy. **Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products.** Londres: EMA/CAT, 11 de Fevereiro de 2013. [Acedido a 11 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
51. European Medicines Agency. **Procedural Advice on the Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Product in Accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007.** Londres: EMA, 11 de Fevereiro de 2011. [Acedido a 11 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
52. European Medicines Agency. **Guideline on Safety and Efficacy Follow-up - Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products.** Londres: EMA, 6 de Maio de 2008. [Acedido a 11 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
53. U.S. Food and Drugs Administration. **About FDA - What does FDA regulate?** [Consult. em 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
54. U.S. Food and Drugs Administration. **About FDA - About the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).** [Consult. em 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
55. BURGER, S.R. - **Current regulatory issues in cell and tissue therapy.** *Cytotherapy*. Vol.5. N°4 (2003), 289-298.

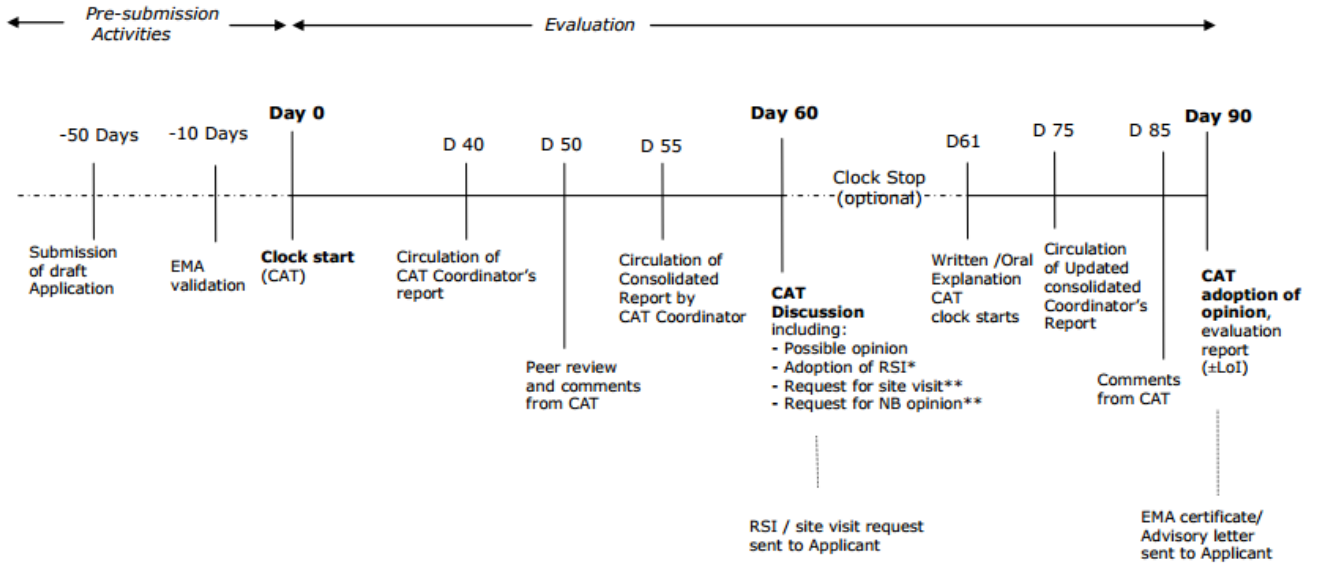
56. OH, S. - **Cell-Based Medicinal Products for Global Market: FDA Perspectives**. In: ESGCT Annual Meeting, Brighton. Letting the Science do the Talking. [S.l.]:[s.n.], 2011.
57. BENTON, K - **US FDA Regulatory Framework for Cellular Therapy Products**. [S.l.]:[s.n.], 2013. [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: [http:// www.celltherapysociety.org/](http://www.celltherapysociety.org/).
58. BARONE, S. - **"361" Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)**. [S.l.]:[s.n.], 2025. [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
59. U.S.Food and Drug Administration. **Vaccines, Blood & Biologics - Investigational New Drug (IND) or Device Exemption (IDE) Process (CBER)**. [Consult. em 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
60. RIGGINS, P. - **IND Basics in OCTGT**. [S.l.]:[s.n.], 2011. [Acedido a 14 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
61. REISER, J. - **Basics of IND Submission**. [S.l.]: [s.n.], 2011. [Acedido a 14 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.asgct.org/>.
62. U.S.Food and Drug Administration. **Vaccines, Blood & Biologics - Biologics License Applications (BLA) Process (CBER)**. [Consult. em 14 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
63. U.S.Food and Drug Administration. **Vaccines, Blood & Biologics - Cellular & Gene Therapy Products**. [Consult. em 14 de agosto de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/>.
64. YANO, K. *et al.* - **Regulatory approval for autologous human cells and tissue products in the United States, the European Union, and Japan**. Regenerative Therapy. Vol.I (2015), 45-56.

## 7. ANEXOS

**Anexo I** - Fluxograma com os prazos e principais passos do procedimento de recomendação de classificação pelo CAT<sup>[45]</sup>.



**Anexo II - Esquema dos prazos do procedimento de certificação de dados de qualidade e não-clínicos para PMEs<sup>[48]</sup>.**



\*The clock stop will be 30 or 60 days

\*\*In case of site visit/consultation of NB clock stop is until site visit report/NB opinion is made available

**Anexo III - Calendário padrão para a avaliação de ATMPs por procedimento centralizado<sup>[52]</sup>.**

DAY	ACTION	Responsibilities
I.	Start of the procedure	
80.	Receipt of the Assessment Report(s) from CAT (Co)-Rapporteurs to CHMP Coordinators, CAT and CHMP members and EMEA. EMEA sends the D80 Assessment Reports to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CAT and CHMP.	CAT (Co)-Rapporteurs
100.	CAT (Co)-Rapporteurs, other CAT and/or CHMP members and EMEA receive comments from CHMP Coordinators, Members of the CAT and the CHMP (incl. peer reviewers).	CHMP Coordinators, CHMP and CAT members
115.	Receipt of draft list of questions (including the recommendation and scientific discussion) from CAT Rapporteur and CAT CoRapporteur, as discussed with the CHMP Coordinators, peer reviewers, by CAT and CHMP members and EMEA.	CAT (Co)-Rapporteurs
120.	CAT adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMEA. The CHMP Coordinators can attend the CAT meeting during the product discussion. The major objections and Point of interests (from the LoQ) are presented to the CHMP. In the event that the CHMP identifies further issues for the LoQ (i.e. upgrading to major objection or identification of de novo important scientific questions) the CHMP will send these issues in writing to the CAT, for the CAT to address at their next meeting.	CAT adopts the list of questions  CHMP Coordinators to present the major objections and points of interests to the CHMP
120.	At the latest by Day 120, adoption by CAT of request for GMP/GLP/GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).	CAT
Clock Stop		
121	Submission of the responses, including revised summary of product characteristics labelling and package leaflet texts in English, and restart of the clock.	Applicant
150.	Joint response Assessment Report from CAT (Co)-Rapporteurs received by CHMP Coordinators, CAT and CHMP members and the EMEA. EMEA sends joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CAT / CHMP. When applicable, Inspection to be carried out. EMEA/QRD sub-group meeting for the review of English product Information with participation of the applicant (when applicable).	CAT (Co)-Rapporteurs



DAY	ACTION	Responsibilities
160.	Deadline for comments from CAT and CHMP Members to be sent to CAT (Co)-Rapporteurs, CHMP Coordinators, EMEA and other CAT and CHMP Members.	CAT and CHMP members
170.	<p>CAT discussion and decision on the need for adoption of a list of “outstanding issues”(LoOI) and/or an oral explanation by the applicant.</p> <p>The major objections and Point of interests from the LoOI are presented to the CHMP. In the event that the CHMP identifies supplementary issues (i.e. upgrade to major objection or identification of important scientific questions), such issues will be added to the LoOIs after consultation of the CAT Chair and sent to the applicant by EMEA secretariat for the applicant to address in the scheduled oral explanation, which will be held in front of the CAT.</p> <p>If an oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation.</p> <p>Submission of final inspection report to EMEA, CAT (Co) - Rapporteurs, CHMP Coordinators by the inspections team (at the latest by day 170).</p> <p>If there is no LoOI or oral explanation, the CAT can adopt the draft opinion and transmits it to the CHMP.</p>	<p>CAT adopts the LoOIs</p> <p>CHMP/CHMP Coordinators to present the major objections and points of interests to the CHMP</p>
171	CAT oral explanation	CAT
171	Discussion on the draft opinion and identification of the recommendations for Marketing Authorisation/refusal which will be transmitted to CHMP.	CAT
	The applicant provides the final draft of English summary of product characteristics, labeling and package leaflet, and where needed an updated Risk Management Plan and traceability system.	Applicant
180	<p>The CHMP will discuss the Grounds for approval/refusal as adopted by CAT.</p> <p>The outcome of the discussions will be transmitted to the CAT via the CHMP Coordinator or the joint CAT and/or CHMP Members.</p>	CHMP
200	CAT adopts the draft opinion and draft Assessment Report and transmits it to the CHMP.	CAT
By 210	Adoption of CHMP Opinion and CHMP Assessment Report (and timetable for the provision of product information translations)	CHMP

DAY	ACTION	
215 at the latest	Applicant provides the EMEA with summary of product characteristics, Annex II, labelling and package leaflet and Annex A in the 20 languages (All EU languages including Norwegian). EMEA circulates draft translations to Member States for review.	
232 at the latest	Applicant provides EMEA with final translations of summary of product characteristics, Annex II, labeling and package leaflet in the 20 languages, taking account comments received from Member States by Day 229.	
By 237	Transmission of Opinion and Annexes in all EU languages to applicant, Commission, and Members of the Standing Committee, and Norway and Iceland.	
By 246	Applicant provides EMEA with one final full colour 'worst-case' mock-up of outer and inner packaging for each pharmaceutical form.	