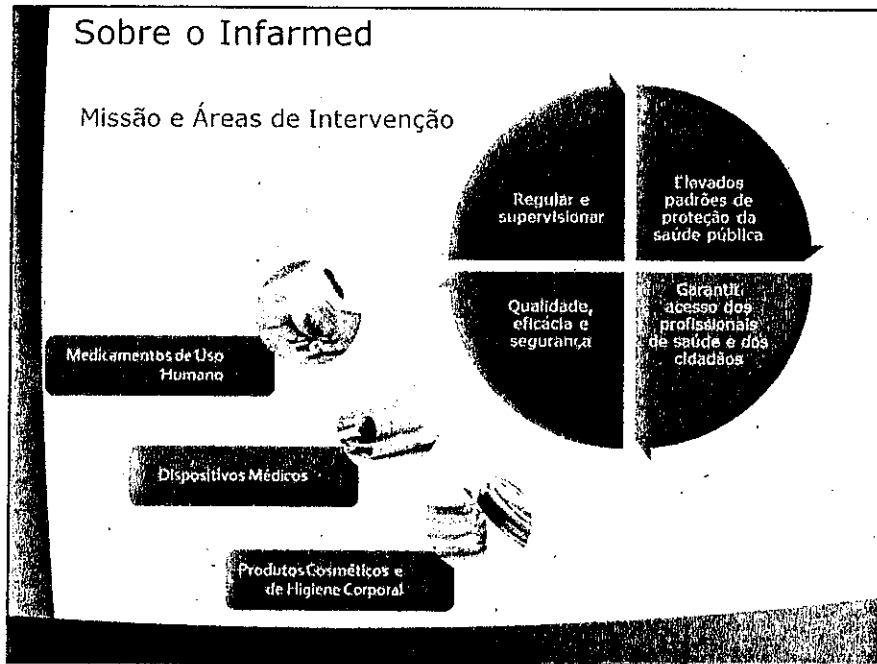


**Audição no Grupo Trabalho
Qualidade e Segurança dos
Tecidos e Células – Comissão de
Saúde**

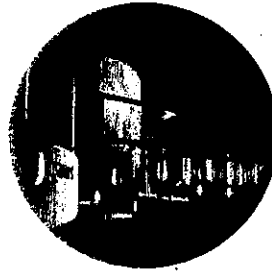
Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues

14-02-2017



O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, de qualidade, eficazes e seguros.

Áreas de Competência



- Ensaios Clínicos
- Medicamentos de Uso Humano
- Dispositivos Médicos
- Cosméticos
- Inspeção
- Preços e participação/ Avaliação de Tecnologias de Saúde
- Comprovação da Qualidade (laboratório de referência)

**Proposta de Lei n.º 32/XIII que altera a Lei n.º 12/2009, 26 Março
(transposição Diretiva n.º 2004/23/CE)**

define os requisitos de qualidade e segurança relativos à dádiva, colheita, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana.



INFARMED

somente aplicável às etapas mais precoces (**dádiva, colheita e análise**) em que células ou tecidos viáveis são utilizados para fabrico de medicamentos (classificados como medicamentos de terapia avançada);

As restantes etapas regem-se por legislação própria e específica

Relativamente à proposta de Lei nº 32/XIII, que vai alterar a Lei n.º12/2009 de 26 de Março, que por sua vez transpõe para o regime jurídico nacional a Diretiva 2004/23/CE gostaria de começar por sublinhar que no que diz respeito às áreas do medicamento, esta Lei apenas se aplica às etapas mais precoces no desenvolvimento de um medicamento que por envolver a utilização de células ou tecidos viáveis são denominados medicamentos de terapia avançada. As restantes etapas regem-se por legislação própria.

Lei n.º 12/2009, 26 Março (transposição Diretiva n.º 2004/23/CE)

- Artigo 2.º - Âmbito de aplicação

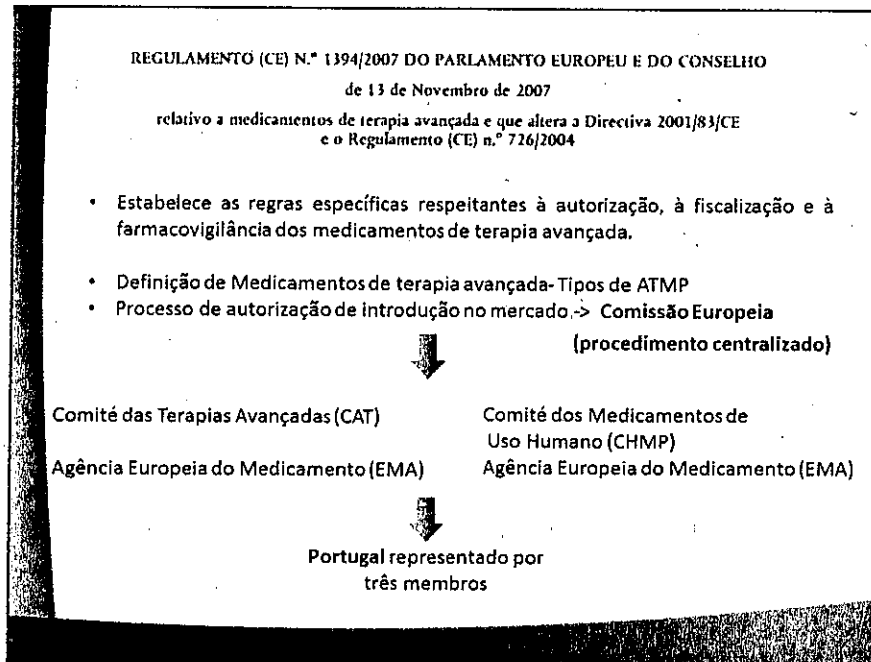
Aos tecidos e células destinados a produtos de fabrico industrial, incluindo os dispositivos médicos, é aplicável a presente lei apenas no que respeita à sua dádiva, colheita e análise, sendo o processamento, preservação, armazenamento e distribuição regulados por legislação própria

**Medicamentos de
Terapia Avançada**



REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
de 13 de Novembro de 2007
relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE
e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

Este aspeto está claramente definido no artigo 2º da Lei 12/2009 onde entendemos por produtos de fabrico industrial que utilizam tecidos e células de origem humana os denominados medicamentos de terapia avançada que no que respeita ao qualidade e segurança durante o processamento, preservação, armazenamento e distribuição se regem por um regulamento próprio do parlamento europeu e do conselho, o regulamento n.º 1394/2007.



Com a sua publicação em 2007 este regulamento veio estabelecer as regras específicas respeitantes à autorização, fiscalização e farmacovigilância dos medicamentos de terapia avançada. Veio ainda definir os que são estes medicamentos bem como os seus tipos. Com este regulamento criou-se igualmente o Comité das Terapias Avançadas (ou CAT) que na EMA entre outras funções elabora pareceres sobre a qualidade, segurança e eficácia dos ATMPs para aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para uso humano (ou CHMP). Estes medicamentos são de aprovação centralizada pela Comissão Europeia pelo que o Infarmed apenas intervém neste processo pelos seus avaliadores e representantes no CAT e CHMP.

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
de 13 de Novembro de 2007
relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE
e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

Definição de Medicamento de terapia avançada

Medicamento de terapia avançada: qualquer um dos medicamentos para uso humano a seguir indicados:

- Medicamento de terapia genética (tal como definido na parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE)
- Medicamento de terapia com células somáticas (tal como definido na parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE)
- Produto de engenharia de tecidos, definido como um produto que:
 - contenha ou seja constituído por tecidos ou células de engenharia, e
 - seja apresentado como dispondo de propriedades para regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano ou seja utilizado ou administrado em seres humanos com o objetivo de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano.

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007

Medicamentos de terapia avançada são então medicamentos destinados à terapia génica, à terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos. Se os senhores pretenderem podemos aprofundar mais à frente estas definições.

Implicações de alteração Lei n.º 12/2009 para os ATMPs

Medicamentos já autorizados

Nome	Titular de AIM	Data autorização	Indicação terapêutica
Clybera	uniQure biopharma B.V., NL	25.10.2012	Deficiência familiar da lipoproteína lipase (LPLD)
Imlygic	Amgen Europe B.V.	16.12.2015	Melanoma não ressecável com metástases locais ou à distância
Strimvelis	GlaxoSmithKline Trading Services Limited, IRL	26.05.2016	Imunodeficiência combinada grave por deficiência de Adenosina desaminase (ADA-SCID)
Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.P.A., 43122 Parma, Italia	17.02.2015	Deficiência moderada a grave das células estaminais límbicas
Zalmaxic	MolMed S.P.A., 20132 Milano, Italia	18.08.2016	Transplante haploidêntico de células estaminais hematopoiéticas

Apesar da investigação clínica ser bastante ativa neste campo até ao momento apenas 5 medicamentos de terapia avançada estão aprovados na União Europeia.

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
de 13 de Novembro de 2007
relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE
e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

Considerações gerais:

Diretiva 2004/23/CE (Lei 12/2009) - tecidos e células	Regulamento n.º 1394/2007 - medicamentos de terapia avançada
<ul style="list-style-type: none"> Dádiva, à colheita e à análise de dadores de tecidos e células de origem humana. Rastreabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> Complementar os princípios básicos da Diretiva 2004/23/CE Processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.

Fonte da Matéria-Prima	Medicamento
No caso dos medicamentos de terapia avançada estas células e tecidos são frequentemente provenientes do próprio doente e como tal <u>não servem para transplantação.</u>	

O regulamento dos medicamentos de terapia avançada refere nas suas considerações gerais que os princípios básicos da diretiva 2004/23, transposta para a Lei 12/2009, não devem ser derogados e que o regulamento os complementa. Assim sob a alçada da diretiva estão os passos que conduzem à obtenção da matéria-prima para estes medicamentos como sejam a dádiva, colheita e análise dos dadores de tecidos e células de origem humana e como tal a sua codificação e princípios de rastreabilidade introduzidos pela Directiva 2015/565 até à sua transferência para o fabricante destes medicamentos.

Importa aqui referir que no caso dos medicamentos de terapia avançada estas células e tecidos são frequentemente provenientes do próprio doente e como tal não servem para transplantação.

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
de 13 de Novembro de 2007
relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE
e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

Considerações gerais:

Directiva 2004/23/CE (Lei 12/2009)
Tecidos e células:

- Dádiva, à colheita e à análise de dadores de tecidos e células de origem humana.
- Rastreabilidade

Regulamento n.º 1394/2007 –
medicamentos de terapia avançada:

- Complementar os princípios básicos da Directiva 2004/23/CE
- Processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.

Fonte da Matéria-Prima

Medicamento

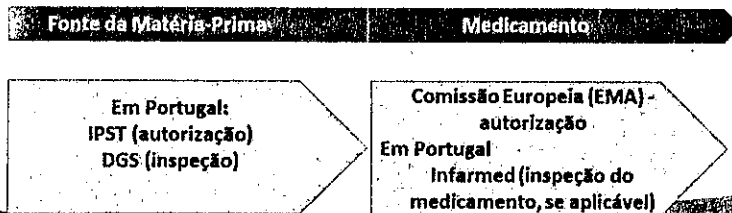
O fabricante de um medicamento de terapia avançada tem que, ao abrigo das boas práticas de fabrico, garantir que as células ou tecidos a usar no fabrico do medicamento cumprem a legislação aplicável - qualificação da matéria-prima

Para além importa igualmente salientar que o fabricante do medicamento tem de acordo com as boas práticas de fabrico a obrigatoriedade de qualificar esses tecidos e células como matéria-prima. Os requisitos para processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana pelo fabricante do produto acabado estão contemplados no regulamento das terapias avançadas devendo cumprir todos as regras de boas práticas de fabrico.

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
 de 13 de Novembro de 2007
 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE
 e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

Considerações gerais:

Directiva 2004/23/CE (Lei 12/2009) - tecidos e células	Regulamento n.º 1394/2007 - medicamentos de terapia avançada
<ul style="list-style-type: none"> • Dádiva, à colheita e à análise de dadores de tecidos e células de origem humana. • Rastreabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Complementar os princípios básicos da Directiva 2004/23/CE • Processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.



No que diz respeito então à dádiva, colheita e análise de dadores de tecidos e células de origem humana, os centros de colheita e análise dos dadores estão na alçada do IPST como ação inspectiva da DGS. A Comissão Europeia por intermédio da Agência Europeia do Medicamento a nível centralizado e o Infarmed a nível nacional intervém portanto nas fases posteriores quando essas células e tecidos são usados como matéria-prima no fabrico do medicamento, devendo garantir a sua qualidade, segurança e eficácia.

Implicações de alteração Lei n.º 12/2009 para os Medicamentos de terapia avançada

Art. 8º da Lei 12/2009 – Rastreabilidade – transpõe Diretiva 2004/23/CE

- EM e bancos de tecidos ou unidades hospitalares acreditadas devem garantir que as importações de tecidos e células cumprem normas de qualidade e segurança equivalentes às estabelecidas na Diretiva 2004/23/CE.

→ Alterado para transposição Diretiva 2015/565/EU da Comissão, 8 de Abril - no que se refere a certos requisitos técnicos para a codificação dos tecidos e células de origem humana

- 6. Os tecidos e células utilizados para medicamentos de terapia avançada devem ser rastreáveis nos termos da presente lei até à sua transferência para o fabricante destes medicamentos.



Autorizados pela Comissão Europeia portanto Diretiva 2015/565/EU já aplicável desde a sua publicação

Relativamente às implicações da alteração da Lei nº 12/2009 no âmbito dos medicamentos de terapia avançada apenas encontramos a adição de um ponto 6 ao artigo 8º, resultado da transposição da Diretiva 2015/565 o artigo 8º da Lei 12/2009 em que é referido que os tecidos e células utilizados para medicamentos de terapia avançada devem ser rastreáveis até à sua transferência para o fabricante do medicamento. Importa salientar que porque estes medicamentos são aprovados centralmente a Diretiva 2015/565 já é aplicada desde a sua publicação e como tal em termos efetivos a sua transposição para a Lei nacional não tem qualquer modificação no que respeita à forma de atuar na avaliação e autorização destes medicamentos

Implicações de alteração Lei n.º 12/2009 para os Medicamentos de terapia avançada

Capítulo III – Procedimentos de verificação da equivalência das normas de qualidade e segurança dos tecidos e células importadas- transpõe Diretiva 2015/566/EU da Comissão, 8 Abril

Se os tecidos e células de origem humana a importar se destinarem exclusivamente a ser utilizados em produtos transformados que estejam abrangidos por outra legislação, o presente capítulo aplica-se apenas à dádiva, à colheita e à análise realizadas fora da União Europeia, bem como para efeitos de garantia da rastreabilidade do dador até ao receptor e vice-versa.



Medicamentos de terapia avançada

Autorizados pela Comissão Europeia
portanto Diretiva 2015/566/EU já aplicável
desde a sua publicação

Este aspecto surge novamente no capítulo III da nova Lei que corresponde aos procedimentos de verificação da equivalência das normas e segurança dos tecidos e células importadas e que transpõe para a nossa lei a Diretiva 2015/566/EU. Mais uma vez sublinho que porque estes medicamentos são aprovados centralmente a Diretiva 2015/566 já é aplicada desde a sua publicação e como tal em termos efetivos a sua transposição para a Lei nacional não tem também qualquer impacto relativamente à forma de atuar atualmente na avaliação e autorização destes medicamentos.

Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues

14-02-2017

Consulte também:

www.infarmed.pt

<http://m.infarmed.pt>

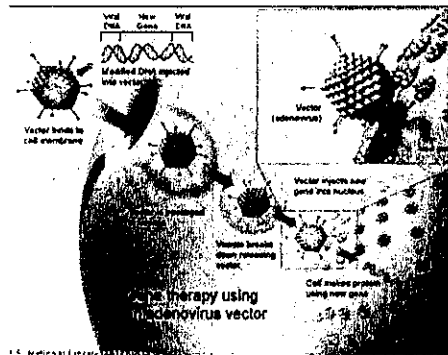


https://twitter.com/INFARMED_IP

<http://www.linkedin.com/company/infarmed>

Medicamentos de Terapia Genética

- A substância ativa consiste num ácido nucleico recombinante administrado ao Homem com vista a regular, reparar, substituir, adicionar ou remover uma sequência genética;
- A atividade terapêutica, profilática ou de diagnóstico está diretamente relacionada com a sequência de ácido nucleico recombinante ou com o produto da expressão genética codificado por esta sequência.

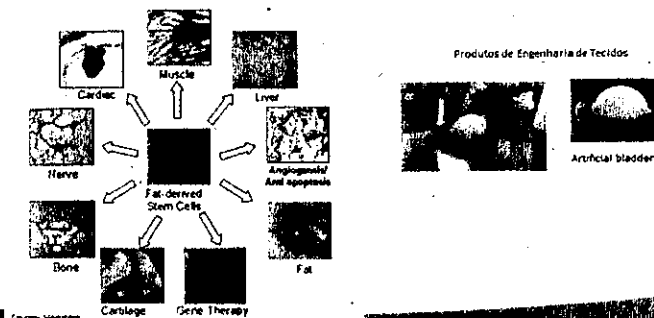


No caso dos medicamentos de terapia génica, a substância ativa consiste na colheita de células do doente que são depois transitoriamente infectadas por uma partícula viral que transporta ADN recombinante que depois vai ser incorporado no genoma dessas células. Estas células com uma nova sequência genética são depois administradas ao doente para resolver o problema genético causador da doença.

Medicamentos de Terapia com Células Somáticas e Produtos de Engenharia de Tecidos

Considera-se que estas duas categorias diferem com base na função estabelecida para o produto:

- medicamentos de terapia com células somáticas: destinados a uma determinada indicação terapêutica com base na atividade farmacológica, imunológica ou metabólica das células ou tecidos;
- produtos de engenharia de tecidos: utilizados ou administrados com vista a regenerar, reparar ou substituir um tecido humano.



Nos medicamentos de terapia com células somáticas as células, que podem ser células de vários tipos ou células estaminais que podem originar outro tipo de células e tecidos que são administradas ao doente com o intuito de uma atividade farmacológica, imunológica ou metabólica.

No caso dos produtos de engenharia de tecidos estes são construídos a partir de células ou tecidos podendo ser combinados com outros produtos como biomateriais, suportes e matrizes e que são administrados