

Índice

1.	Introdução	1
2.	O Registo de Medicamentos	3
3.	Procedimentos de processo de registo	6
A.	Autorização de Introdução no Mercado (AIM)	6
B.	Procedimentos Europeus de Autorização de Medicamentos	8
B1.	<i>O Procedimento Centralizado</i>	11
B2.	<i>Procedimentos de Reconhecimento Mútuo</i>	17
B3.	<i>Procedimento Descentralizado</i>	20
B4.	<i>Aspectos comuns aos procedimentos de RM e DC</i>	28
C.	Procedimento Nacional	35
4.	A escolha do procedimento – critérios a considerar	36
5.	Articulação com estruturas internas: Management local e Regulatory Affairs Europe	46
6.	Conclusão	50
7.	Referências	51
8.	Anexos	52

Estratégia de Registo (E.R.)

1. Introdução

“Medicamento, toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Decreto Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto).

Actualmente, o sector do medicamento é um dos mais regulamentados, embora nem sempre assim tenha sido.

A evolução científica e tecnológica operada nas últimas décadas obrigou a novas formas de avaliação dos medicamentos e à imposição de restrições à sua colocação no mercado.

Hoje em dia existem conjuntos normativos específicos que definem os critérios pelos quais os medicamentos devem ser investigados, desenvolvidos, avaliados e produzidos, de forma a que sejam disponibilizados aos doentes, medicamentos seguros, eficazes e de qualidade. Conforme referido, existem regras que definem os parâmetros pelos quais as Autoridades devem avaliar nos medicamentos e, de igual forma, quais os elementos que as empresas devem apresentar às Autoridades Competentes responsáveis pelas avaliações e, ulteriormente, pela decisão acerca da autorização de introdução no mercado (AIM).

Em função destas normas, as empresas definem a melhor estratégia de registo a adoptar, local, regional ou global, em função das áreas geográficas a envolver no procedimento, por forma a obter as AIM que pretendem no mais curto espaço de tempo possível.

O presente trabalho destina-se a expor as regras e procedimentos para a avaliação de medicamentos e a forma como as empresas farmacêuticas organizam a sua estratégia de registo em função dessas regras para conseguir as AIM.

2. O Registo de Medicamentos

Do ponto de vista histórico, o registo e a regulamentação na área do medicamento surgem já no século XX, na sequência de eventos trágicos envolvendo a utilização de sulfanilamida e talidomida. Posteriormente, a estes eventos vários países criaram organismos oficiais com o intuito de avaliar a segurança e a eficácia de novos medicamentos e monitorizar a sua utilização, criando para tal legislação para regulamentar o seu registo antes da introdução no mercado e assim diminuir o risco de ocorrência de acidentes decorrentes da sua utilização.

Os EUA desde o início do século XX que identificaram esta necessidade com o *1906 Pure Food and Drugs Act*, entretanto reforçado após o desastre com o elixir de sulfanilamida em 1938, dando origem ao *Food, Drugs and Cosmetics Act of 1938*. Posteriormente, após a ocorrência de malformações congénitas em recém-nascidos de mães que tomaram talidomida durante a gravidez, surgiu o *1962 Drug Amendments* que veio restringir ainda mais as normas, nomeadamente, ao nível da publicidade a medicamentos de prescrição e criar um sistema regulador que muitos consideram ainda hoje ser demasiado restritivo e um obstáculo à entrada de novos medicamentos nos EUA.

Um pouco mais tarde, na Europa, a então Comunidade Económica Europeia, veio reconhecer a necessidade e a importância de regulamentar a utilização dos medicamentos, adoptando em Janeiro de 1965 a Directiva 65/65/EEC que constituiu a base da Legislação Europeia do Medicamento: Autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano: condições gerais (directiva de base), e entrou em vigor em 03.02.1970.

Neste documento, entretanto revisto, foram definidos e salvaguardados, entre muitos outros aspectos, a estrutura básica para avaliação e concessão de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de novos medicamentos e os procedimentos a seguir para a sua obtenção.

A Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabeleceu um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, substituiu e consolidou num único diploma a legislação comunitária relativa aos medicamentos de uso humano, que se encontrava dispersa em vários diplomas.

A Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 veio alterar a Directiva 2001/83/CE no sentido de clarificar as definições e o seu âmbito de aplicação, designadamente à luz dos progressos científicos e técnicos, por forma a assegurar um nível elevado de exigência de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano na União Europeia (UE).

Em Portugal, em 1984, foi criado um organismo hierarquicamente dependente do Ministro da Saúde, a Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF), que entre outras atribuições, como a vigilância do exercício farmacêutico e o licenciamento de estabelecimentos no sector farmacêutico, tinha competências na área das autorizações da introdução no mercado de medicamentos de uso humano e de uso veterinário. Foi nessa altura criada na DGAF, a Comissão Técnica de Novos Medicamentos, destinada como o nome indica, à avaliação dos pedidos de autorização para novos medicamentos.

Mais tarde, em 1991 foi promulgado o designado Estatuto do Medicamento, o Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, que iniciou à data uma nova era no sector farmacêutico, designadamente no domínio da autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano. Este diploma veio actualizar as normas aplicáveis ao sector, algumas das quais datadas de 1931, transpondo simultaneamente várias directivas comunitárias para o direito interno, entre elas, a Directiva n.º 65/65/CEE, de 26 de Janeiro de 1965.

Entretanto, em 2006, foram transpostas para a legislação nacional através do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto, várias directivas, entre elas a 2001/83/CE, de 6 de Novembro de 2001 e a 2004/27/CE, de 31 de Março de 2004. Este diploma veio revogar o Decreto-Lei n.º

72/91, de 8 de Fevereiro e congregar num único documento diversos outros diplomas que regulamentavam a área do medicamento em Portugal.

No Decreto-Lei n.º 176/2006 vêm estabelecidos os elementos e regras que regem os procedimentos para os processos de registo nacionais e europeus.

No contexto actual, todos os medicamentos têm, assim, de ser avaliados e aprovados pelas Autoridades Competentes relevantes, nacionais ou europeias, antes de poderem ser comercializados. Neste processo, os mesmos níveis de qualidade, segurança e eficácia têm de ser demonstrados para todos os medicamentos em qualquer um dos Estados Membros da UE.

3. Procedimentos de processo de registo

A. Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Nenhum medicamento (com excepção, sob certas condições, dos medicamentos radiofarmacêuticos preparados no momento da sua utilização) pode ser introduzido no mercado de um Estado Membro sem que para tal tenha sido emitida uma autorização pela autoridade competente desse Estado Membro ou pela Agência Europeia de Medicamentos (na sigla inglesa EMA). A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida a requerentes estabelecidos na Comunidade.

O pedido de autorização deve ser acompanhado por um certo número de informações e de documentos precisos: entre outros, o nome e a composição do medicamento, o modo de fabrico, as indicações terapêuticas, as contra-indicações e as reacções adversas, a posologia, o modo e a via de administração, o prazo de validade, as medidas preventivas e de segurança ligadas ao armazenamento e à administração do medicamento, assim como à eliminação de resíduos e aos riscos para o ambiente, a descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante, o resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos e cópia(s) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado obtida(s) noutra Estado-Membro ou países terceiros.

Em derrogação do que está mencionado no ponto precedente e sem prejuízo do direito relativo à protecção da propriedade industrial e comercial, o pedido de AIM poderá não ser acompanhado dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos se o titular puder demonstrar que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência autorizado há, pelo menos, oito anos num Estado-Membro ou na Comunidade; que a(s) substância(s) activa(s) do medicamento se destinam a uso clínico bem estabelecido na Comunidade Europeia há, pelo menos, dez anos e apresentam um nível de segurança aceitável de acordo com as regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, ou nacionais.

Aquando da avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento, a autoridade competente do Estado Membro deve verificar se as normas para a emissão dessa autorização são respeitadas; se é possível submeter o medicamento, as suas matérias-primas e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros componentes ao controlo de um laboratório, podendo exigir-se ao requerente que complete o dossiê apresentado com determinados elementos descritos na directiva.

Quando uma autorização de introdução no mercado é concedida, a autoridade competente do Estado Membro em questão deve comunicar ao titular da autorização que aceita o resumo das características do medicamento. Deve assegurar que as informações contidas nesse documento estão em conformidade com as informações aprovadas, contidas no dossiê, e redigir conseqüentemente um relatório de avaliação.

Em circunstâncias excepcionais e após consulta do requerente, a autorização pode ser concedida se este respeitar certas obrigações, designadamente, as que dizem respeito à segurança do medicamento, à comunicação de qualquer incidente associado, à sua utilização e às medidas a tomar.

A autorização de introdução no mercado inicialmente concedida a um determinado medicamento incluirá todas e quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração, apresentações adicionais, alterações e extensões de linha que venham a ser autorizadas posteriormente.

A autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos e renovável por termo indeterminado no final desse período, salvo se por motivos de farmacovigilância a Autoridade Competente determinar uma segunda renovação ao final de mais cinco anos.

Após a emissão da autorização, o titular deve atender aos progressos científicos e técnicos, e zelar por que o medicamento seja sempre fabricado e controlado segundo métodos científicos e técnicos geralmente aceites, actualizados ao estado da arte e em concordância com os dados de registo autorizados.

A autorização de introdução no mercado é recusada sempre que a relação risco-benefício não seja considerada favorável (critério de segurança), que o efeito terapêutico do medicamento está insuficientemente demonstrado (critério de eficácia não é aplicável aos medicamentos homeopáticos), que o medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada (critério de qualidade), que as informações e os documentos que deviam acompanhar o pedido não se encontram em conformidade com o disposto na Directiva aplicável.

O período de duração do processo de concessão de autorização de introdução no mercado de medicamentos não deve exceder 210 dias.

Existem actualmente duas vias para o registo de medicamentos na União Europeia, é possível obter o registo de medicamentos por **via do procedimento europeu** ou por **via do procedimento nacional**.

B. Procedimentos Europeus de Autorização de Medicamentos

O sistema europeu para autorização de medicamentos para uso humano e veterinário foi introduzido em Janeiro de 1995 com o objectivo de assegurar que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade poderiam estar rapidamente disponíveis aos cidadãos europeus.

O sistema Europeu oferece diversas vias de autorização de medicamentos que possibilitam a obtenção de forma relativamente rápida e simplificada de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) em parte ou em todos os países europeus de uma só vez. Dentro dos procedimentos europeus, existem três vias possíveis: o [procedimento centralizado](#), o [procedimento descentralizado](#) e o [procedimento de reconhecimento mútuo](#).

O [procedimento centralizado](#), que começou inicialmente a ser utilizado em 1995, está definido no Regulamento CE n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece um procedimento comunitário para a autorização de

medicamentos que através de um único pedido e uma única avaliação, permite obter uma única autorização válida em todos os Estados Membros da União Europeia (incluindo os estados membros da EFTA Islândia, Liechtenstein e Noruega), permitindo assim um acesso directo ao mercado único da Comunidade.

O procedimento centralizado é obrigatório para produtos derivados da biotecnologia, para medicamentos órfãos e também para medicamentos de uso humano que contenham uma substância activa não autorizada na Comunidade antes 20 de Novembro de 2005 e que se destinam ao tratamento da SIDA, cancro, distúrbios neurodegenerativos, diabetes, doenças auto-imunes e outras disfunções imunológicas e doenças virais.

O [procedimento de reconhecimento mútuo](#), que é aplicável à maioria dos medicamentos convencionais, baseia-se no princípio de reconhecimento de uma AIM já existente em um ou vários Estados Membros. O primeiro passo neste procedimento, é a obtenção de AIM num Estado Membro da União Europeia (Estado Membro de Referência). Este Estado Membro procede à primeira avaliação na UE e aprova o medicamento a nível nacional. A autorização obtida, a primeira na União Europeia, servirá então de base ao(s) pedido(s) a submeter noutros Estados Membros, que têm 90 dias para decidir acerca da aprovação ou rejeição da decisão tomada pelo Estado Membro de Referência (EMR).

O [procedimento descentralizado](#), que foi introduzido com a revisão legislativa de 2004, é também aplicável à maioria dos medicamentos convencionais. Através deste procedimento, um pedido de AIM para um medicamento é submetido simultaneamente em vários Estados Membros, sendo um deles é escolhido como EMR. No final do procedimento são concedidas AIM nacionais no EMR de Referência e nos Estados Membros Envolvidos (EME). Também aqui, tal como para os procedimentos centralizados, a decisão é tomada em 210 dias.

O grupo de Coordenação para os procedimentos de Reconhecimento mútuo e Descentralizados – Humanos (CMDh - *Coordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures (human)*) foi criado oficialmente com a revisão da Legislação

Farmacêutica (Directiva 2004/27/CE que emendou a Directiva 2001/83/CE) em Novembro de 2005 para examinar quaisquer questões relacionadas com a autorização de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados Membros de acordo com o procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado. O CMD(h) trabalha assim para a facilitação dos procedimentos deRM e descentralizado. O CMD(h) sucedeu ao anteriormente designado MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group) que operava desde 1995 para coordenar e facilitar a operação dos PRM.

O CMDh tem, entre outras, as seguintes responsabilidades, conforme definido na revisão da Legislação Farmacêutica:

- Em caso de desacordo entre Estados Membros envolvidos num procedimento de reconhecimento mútuo ou procedimento descentralizado acerca do relatório de avaliação, do RCM, FI ou rotulagem com base no argumento de que o medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, é emitido um procedimento de consulta prévia ao CMDh para que os pontos de desacordo sejam avaliados. O CMDh tentará pelos meios possíveis chegar a um acordo sobre as acções a tomar durante os 60 dias previstos na legislação antes remeter o assunto para o Comité competente da EMA para arbitragem. É também missão do CMDh, conforme definido pelos Chefes das Agências de Medicamentos (HMA), tentar atingir o consenso e evitar as consultas à EMA, excepto em casos excepcionais de desacordo com base no argumento de que o medicamento em avaliação possa constituir um risco para a saúde pública e assegurar a consistência dos padrões e boa qualidade das tomadas de decisão na UE no interesse da saúde pública.

O CMDh é composto por um representante de cada Estado Membro, incluindo a Noruega, a Islândia e o Liechtenstein, nomeado por períodos renováveis de 3 anos. Observadores da União Europeia e dos países da adesão também participam nas reuniões do CMDh.

Os Chefes das Agências de Medicamentos (HMA) concordaram ainda em que a missão do CMDh fosse:

- Atingir a harmonização dos RCM de medicamentos autorizados a nível nacional em casos particulares que beneficiariam os cidadãos da Comunidade;

- Apresentar uma visão harmonizada acerca da interpretação das Directivas e Regulamentos de forma a facilitar a implementação e encontrar soluções.

B1. O Procedimento Centralizado

O **procedimento centralizado**, de acordo com o Artigo 3(1) do Regulamento CE n.º 726/2004, é obrigatório para produtos derivados de processos biotecnológicos, nomeadamente tecnologia de DNA recombinante, genes de expressão controlada para proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células de mamíferos transformadas, métodos de anticorpos monoclonais e hibridomas, para medicamentos órfãos, de acordo com o Regulamento CE n.º 141/2000, para medicamentos de terapia avançada, conforme definido no Regulamento CE n.º 1394/2007, e para medicamentos de uso humano contendo uma nova substância activa, que à data de entrada em vigor do Regulamento CE N.º 726/2004 não tenha sido autorizada na Comunidade e que se destine ao tratamento de uma das seguintes condições: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cancro, distúrbios neurodegenerativos, diabetes, e também desde Maio de 2008 para doenças auto-imunes e outras disfunções imunológicas e doenças virais.

O processo centralizado é opcional para pedidos referentes a novas substâncias activas que não se destinem ao tratamento das condições acima referidas, para medicamentos que constituam inovação terapêutica e científica, ou técnica, significativa ou para medicamentos para os quais a obtenção de uma autorização centralizada é do interesse dos doentes a nível comunitário, podendo ser aceite para consideração, se se verificar que o pedido obedece a estes critérios. Estas provisões permitem nomeadamente que medicamentos não sujeitos a receita médica ou medicamentos genéricos de medicamentos autorizados por procedimento centralizado possam também ser aceites para avaliação por procedimento centralizado.

Têm acesso automático ao procedimento centralizado, os pedidos múltiplos ou duplicados, os consentimentos informados ou os pedidos genéricos de um mesmo titular ou de titulares de AIM diferentes, cuja substância activa tenha sido já autorizada por via do procedimento centralizado.

Os medicamentos biológicos similares (*biosimilares*) que sejam desenvolvidos por algum dos métodos biotecnológicos listados no Anexo ao Regulamento CE n.º 726/2004 apenas podem ser autorizados via procedimento centralizado.

O pedidos de AIM por procedimento centralizado são efectuados directamente à EMA e conduzem à obtenção de uma AIM Europeia concedida pela Comissão e que vincula todos os Estados Membros, incluindo os membros da EFTA, Islândia, Liechtenstein e Noruega. A autorização por esta via garante assim um acesso rápido e directo ao mercado único europeu.

A EMA, sediada em Londres, foi fundada em 1993 com a tarefa principal de fornecer aconselhamento científico da mais alta qualidade possível às instituições da Comunidade em todos os temas relacionados com medicamentos para uso humano e veterinário. A tarefa principal da EMA é coordenar a avaliação científica da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos submetidos a avaliação. Todas as questões científicas que surjam dos procedimentos são geridas e tratadas pela EMA. Os pedidos de AIM por procedimento centralizado são geridos pela EMA. Outras tarefas chave da EMA são dar aos Estados Membros e às instituições da Comunidade o melhor aconselhamento científico possível em questões acerca da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos de uso humano e veterinário; estabelecer uma reserva multinacional de peritos científicos, de modo a poder atingir uma avaliação única de pedidos de AIM via procedimento centralizado, de reconhecimento mútuo ou descentralizado; organizar procedimentos rápidos, transparentes e eficientes para a autorização de medicamentos na UE e aconselhar empresas na condução de pesquisa científica farmacêutica.

A avaliação científica dos pedidos de AIM centralizados é efectuada por seis Comitês Científicos, constituídos por membros especialistas nomeados por cada Estado Membro, a saber:

- Comité para os Medicamentos de Uso Humano (na sigla inglesa CHMP)

- Comité para os Medicamentos de Uso Veterinário (na sigla inglesa CVMP)
- Comité para os Medicamentos Órfãos (na sigla inglesa COMP)
- Comité sobre Medicamentos à base de Plantas (na sigla inglesa HMPC)
- Comité Pediátrico (na sigla inglesa PDCO)
- Comité para as Terapias Avançadas (na sigla inglesa CAT)

Estes Comités reúnem-se mensalmente e são compostos por membros nomeados pelos Estados Membros. As avaliações são feitas com base em critérios puramente científicos e determinam se os medicamentos reúnem ou não os critérios de qualidade, segurança e eficácia necessários para obtenção da autorização conforme definido na legislação da UE.

São nomeados pelo Comité responsável um perito relator (*rapporteur*) e um co-relator (*co-rapporteur*) de um dos Estados Membros, que procedem a uma avaliação independente da documentação submetida. O relatório de avaliação é aprovado pelo Comité científico, e com base nele a Comissão Europeia (ou o Conselho) toma uma decisão formal sobre a autorização do medicamento. A Comissão é apoiada no processo de decisão por um comité de representantes de cada Estado Membro (*Standing Committee on Medicinal Products for Human Use*), sendo obrigatória a sua consulta para tomada de decisão nos casos referidos no ponto 2.2 do Capítulo 6 das Instruções aos Requerentes (na sigla inglesa *NTA – Notice to Applicants*). A decisão é publicada no sítio da Comissão Europeia em: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/html/index_en.htm.

Antes de proceder à submissão do pedido de avaliação ao Comité Científico competente, a empresa requerente deve analisar detalhadamente todos os requisitos, recorrendo nomeadamente ao documento de orientação pré-submissão (*EMA pre-Submission procedural advice for users of the centralised procedure - EMA/339324/2007, revisto Junho 2010*) que fornece uma visão global da posição da Agência relativamente às questões habitualmente colocadas durante as reuniões pré-submissão com os requerentes. As reuniões de pré-submissão devem ser marcadas com pelo menos 7 meses de antecedência

relativamente à data prevista de submissão, aproveitando assim os requerentes uma oportunidade para obterem aconselhamento procedimental, regulamentar e legal por parte da EMA.

O documento de orientação e a reunião de pré-submissão com a EMA deverão constituir recurso suficiente para que a empresa possa proceder à submissão cumprindo todos os requisitos regulamentares e legais e apresentando assim pedidos passíveis de serem validados rapidamente. A reunião de pré-submissão permite também aos requerentes estabelecer contacto com os colaboradores da EMA que irão estar envolvidos com o pedido à medida que este se desenrolar.

Após submissão de um pedido de AIM por procedimento centralizado, cópias completas do pedido são enviadas ao perito relator e co-relator designado pelo Comité científico competente da EMA. Estes peritos coordenarão a avaliação do medicamento e prepararão os projectos de relatórios.

Após elaboração destes projectos de relatórios, para os quais poderão ser chamados outros peritos, estes são enviados ao Comité competente, e os comentários ou objecções resultantes são comunicados ao requerente. O perito relator é o interlocutor privilegiado do requerente e continua a desempenhar este papel, mesmo após a AIM ter sido concedida.

O perito relator e o co-relator avaliam as respostas enviadas pelo requerente, submetem-nas a discussão ao Comité Científico competente para a avaliação e, tendo em consideração as conclusões deste debate, preparam o relatório de avaliação final. Uma vez que a avaliação esteja concluída, o Comité Científico dá a sua opinião favorável ou desfavorável relativamente à concessão da autorização. Quando a opinião é favorável, incluirá o projecto de RCM, FI e textos propostos para os diversos materiais de embalagem. O limite de tempo para avaliação do procedimento é 210 dias. Os detalhes do pedido e do procedimento estão descritos no *Notice to Applicants* (Capítulos 1, 4, 6 e 7).

A EMA tem então trinta dias para remeter a sua opinião à Comissão. A partir deste momento, inicia-se a segunda fase do procedimento, o processo de tomada de decisão. A agência envia a sua opinião e relatório de avaliação à Comissão, juntamente com os anexos contendo:

- o resumo das características do medicamento (Anexo I);
- os detalhes acerca do titular da AIM e do fabricante responsável pela libertação de lote (e do fabricante da substância activa no caso de medicamentos biológicos) e as condições da autorização de introdução no mercado (caso existam) (Anexo II);
- a rotulagem e o folheto informativo (Anexo III).

Os anexos são traduzidos para as 24 línguas da Comunidade pelo requerente.

Durante o processo de tomada de decisão, os serviços da Comissão verificam se a AIM cumpre a legislação comunitária e, em caso afirmativo, convertem a opinião da agência numa decisão vinculativa para todos os Estados Membros.

A Comissão tem 30 dias para preparar o projecto de decisão. Durante este período, as várias Direcções Gerais da Comissão são consultadas acerca do projecto de decisão da AIM e têm 10 dias para se pronunciar.

O projecto de decisão é então enviado ao *Standing Committee on Medicinal Products for Human Use* para a sua opinião.

Os Estados Membros têm 15 dias para enviar os seus comentários linguísticos e 22 dias para comentários técnicos e científicos. Nesta fase, são responsáveis pela parte linguística cada um dos departamentos de Assuntos Regulamentares locais, sendo o departamento de Assuntos Regulamentares Europeu/Global habitualmente responsável pelos comentários de ordem científica. Este procedimento é conduzido por escrito, utilizando os formulários próprios para o efeito ([Product information: Regulatory and procedural guidance QRD review](#)). No entanto, se surgir uma objecção fundamentada por parte de um ou mais Estados Membros, o Comité pode agenda umar reunião plenária para discussão.

Quando a opinião é favorável, o projecto de decisão é enviado ao Secretariado Geral da Comissão para adopção através de um procedimento de delegação de autoridade, que permite ao Comissário da *Enterprise and Industry* emitir a decisão final.

Quando a decisão é aprovada, o Secretariado Geral da Comissão notifica os Estados Membros e o titular da AIM nas suas respectivas línguas. A decisão é então publicada no Jornal Oficial da União Europeia. As autorizações de introdução no mercado são, tal como nos restantes procedimentos de registo de medicamentos, válidas por cinco anos e os pedidos de renovação têm de ser submetidos à EMA, com pelo menos 6 meses de antecedência do prazo expirar.

Todos os processos e procedimentos necessários por parte do requerente, conforme descrito acima, são habitualmente geridos na íntegra pelo departamento de Assuntos Regulamentares Europeu/Global, que é também responsável por gerir todos os contactos e interacções com a Agência e coordenar internamente a gestão dos processos necessários para obter as informações requeridas pela agência, nomeadamente a tradução dos textos dos anexos e o envio de projectos de rotulagem (*mock ups*) dentro dos prazos requeridos, pelas filiais do requerente em cada um dos EM, para aprovação pela EMA, excepto quando o(s) *lay-out(s)* a utilizar é(são) comum(ns) a todos ou parte dos países.

Apresenta-se no **Anexo A** o calendário do procedimento centralizado.

B2. Procedimentos de Reconhecimento Mútuo

Desde Janeiro de 1998 que o procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) é obrigatório para pedidos de AIM de medicamentos destinados a serem autorizados em mais do que um Estado Membro (EM) e para os quais o procedimento centralizado não é obrigatório ou não é o procedimento escolhido pelo requerente.

O procedimento de reconhecimento mútuo baseia-se, como o nome indica, no princípio de reconhecimento mútuo pelos EM aos quais é submetido um pedido de AIM de uma autorização de introdução no mercado já concedida por outro Estado Membro. Este pedido pode ser efectuado a um ou mais EM simultaneamente.

Para ser elegível para o PRM, o medicamento tem de ter ou obter uma AIM nacional num EM europeu. Qualquer AIM concedida por uma autoridade nacional de um Estado Membro pode ser utilizada como suporte para um pedido de reconhecimento mútuo por outros Estados Membros. O pedido é feito de acordo com o Artigo 28 da Directiva 2001/83/CE.

O Estado Membro que concedeu a AIM ou que procede à avaliação do primeiro pedido de AIM para o medicamento na UE é designado no procedimento, Estado Membro de Referência. Os outros Estados Membros a quem o pedido é submetido para reconhecimento são designados Estados Membros Envolvidos. Os EME devem, em princípio, reconhecer a AIM concedida pelo EMR, a menos que aleguem motivo de potencial risco grave para a saúde pública e o justifiquem adequadamente. Durante o PRM, os EM têm de aprovar o Relatório de Avaliação, o Resumo das Características do Medicamento, o Folheto Informativo e a rotulagem.

Uma vez utilizado o PRM, todas as alterações aos dados de registo ou extensões de linha subsequentes deverão ser submetidas pelo mesmo procedimento.

Um dos requisitos para utilização do PRM é que os pedidos submetidos nos vários EM devem ser exactamente iguais. Caso isso não se verifique, o requerente deve harmonizar a informação antes de iniciar o procedimento.

É recomendado que o requerente inclua no PRM todos os EM onde pretende registar o medicamento. No entanto, se tal não for possível, existe a possibilidade de recorrer ao PRM para registar o medicamento em EM adicionais (procedimento de uso repetido). É também possível recorrer a este mecanismo em casos em que o pedido tenha sido retirado num dos EM durante a avaliação em pedidos anteriores.

Antes de iniciar um PRM, o requerente deve informar o EMR de que pretende submeter um pedido nesses termos e discutir previamente o pedido. Se a AIM inicial já tiver sido emitida há algum tempo, poderá ser necessário discutir também com o EMR a necessidade de actualização do dossiê, incluindo as Sínteses e os Resumos.

Se a AIM inicial já tiver sido emitida há algum tempo, o EMR deverá também actualizar o relatório de avaliação já existente.

Ainda na fase prévia ao início do PRM, o EMR deve discutir e acordar com o requerente o texto para o RCM, FI e rotulagem, tendo por base os textos nacionais para medicamentos já aprovados com a mesma substância activa e também os aprovados em PRM e procedimentos descentralizados anteriores. No caso de se tratar de um pedido genérico, o requerente deve apresentar ao EMR uma síntese comparativa das secções indicações, posologia, contra-indicações, advertências e precauções especiais do RCM, FI e rotulagem dos medicamentos de referência nos EME pretendidos para o pedido, discutindo com o EMR a possibilidade de o PRM ser bem sucedido em função das diferenças existentes.

Uma vez iniciado o PRM, o EMR tem 90 dias para emitir o relatório de avaliação, o Resumo das Características do Medicamento, o Folheto Informativo e a rotulagem aprovados e enviá-los quer aos EME quer ao titular da AIM. Após recepção destes documentos, os EME

dispõem então de 90 dias para os aprovar, reconhecendo assim a decisão do EMR. Todos os EME devem emitir a sua opinião final mais tardar ao dia 85 e discutir quaisquer aspectos necessários de forma a evitar um procedimento no CMD (*Coordination Group for mutual recognition and Decentralised procedures human (h) and veterinary (v)*) ou uma arbitragem.

No caso de algum Estado Membro recusar reconhecer a autorização original, com base no argumento de que o medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, o caso deverá ser remetido ao grupo de coordenação, o CMD. Num período de 60 dias, os Estados Membros, dentro do CMDh, deverão envidar todos os esforços no sentido de atingir um consenso.

No caso desta abordagem falhar, o procedimento será então submetido ao Comité Científico apropriado na EMA (CHMP ou CVMP) para arbitragem. A opinião do Comité da EMA é encaminhada para a Comissão para que esta dê início ao processo de tomada de decisão. Tal como no processo centralizado, este processo envolve a consulta de várias Direcções Gerais dentro da Comissão e do *Standing Committee* apropriado. O Comité deverá então emitir um parecer no prazo de noventa dias a contar da data em que a questão tiver sido submetida à EMA.

As autorizações de introdução no mercado nacionais devem ser concedidas pelos EME no prazo de 30 dias após aceitação da decisão do EMR. No caso de uma arbitragem estar a decorrer, os EME que tenham reconhecido a decisão do EMR e aprovado o RCM, FI e rotulagem podem ainda assim emitir a AIM, sem prejuízo do resultado da arbitragem.

O requerente deve submeter a cada EME traduções adequadas dos textos de RCM, FI e rotulagem aprovados no prazo máximo de 5 dias após a conclusão do procedimento.

Actualmente, uma grande parte dos pedidos de AIM, por exemplo de medicamentos genéricos, são concedidas através dos procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado.

Desde a introdução do procedimento descentralizado, o procedimento de reconhecimento mútuo passou a ser utilizado essencialmente para extensão das autorizações de introdução no mercado a EM não envolvidos no procedimento inicial (procedimento de uso repetido) pela maior rapidez do procedimento descentralizado, conforme evidenciado pelo calendário incluído no **Anexo B**.

B3. Procedimento Descentralizado

O procedimento descentralizado permite obter AIM nacionais da mesma forma que o procedimento de reconhecimento mútuo e está em vigor desde Novembro de 2005, data de entrada em vigor da legislação europeia revista pela Directiva 2004/27/CE.

O procedimento Descentralizado apenas pode ser utilizado para medicamentos que ainda não possuam AIM em nenhum Estado Membro. Apesar de o pedido ser submetido em vários Estados Membros simultaneamente, um deles actuará como Estado Membro de Referência e elaborará o relatório de avaliação, resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo (FI) e rotulagem que será enviado aos restantes Estados Membros envolvidos para comentário. Em face dos comentários efectuados, os elementos serão actualizados durante o procedimento. A decisão deverá ser tomada em 210 dias.

Conforme acima mencionado o procedimento descentralizado foi introduzido pela revisão da Legislação Farmacêutica através da Directiva 2004/27/CE. Tal como o procedimento de reconhecimento mútuo, baseia-se também no princípio de reconhecimento pelas autoridades nacionais de uma primeira avaliação efectuada por um Estado Membro. A diferença reside no facto de este se aplicar a medicamentos que não têm autorização de introdução no Mercado à data da submissão do pedido.

O procedimento descentralizado funciona da seguinte forma. Um pedido idêntico de autorização de introdução no mercado (AIM), contendo documentação idêntica, é submetido simultaneamente às autoridades competentes do Estado Membro de Referência

e de todos os Estados Membros Envolvidos nos quais o requerente pretende obter uma AIM. Um dos Estados Membros nos quais se pretender obter registo, é solicitado pelo requerente para actuar como Estado Membro de Referência e preparar os documentos de avaliação do processo, enviando-os posteriormente aos restantes Estados Membros no procedimento, os Estados Membros Envolvidos. Estes, por seu turno, irão avaliar a documentação enviada e aprová-la (caso isso não suceda, o procedimento seguirá para arbitragem, conforme já descrito anteriormente).

O procedimento descentralizado difere também do procedimento de reconhecimento mútuo pelo facto de incluir os Estados Membros Envolvidos numa fase mais precoce da avaliação, num esforço para minimizar desacordos durante a avaliação e facilitar os pedidos de AIM no maior número de mercados possível.

Tal como no procedimento de reconhecimento mútuo, no final do procedimento, o projecto de relatório de avaliação, o RCM, o FI e a rotulagem, tal como propostos pelo Estado Membro de Referência, são aprovados.

Os passos subsequentes em tudo são idênticos aos descritos para o reconhecimento mútuo (ver detalhes dos procedimentos e calendário no **Anexo B**).

As autoridades competentes devem assegurar que seus relatórios de avaliação são escritos de acordo a orientação CMD no relatório de avaliação para os procedimentos de reconhecimento mútuo (PRM) e descentralizado (PDC) e com os modelos acordados. Para os procedimentos de reconhecimento mútuo devem garantir que seu relatório de avaliação é actualizado, se necessário, para ser consistente com o dossiê do pedido sempre que possível.

Para PRM, as autoridades competentes devem assegurar que os relatórios de avaliação são emitidos no prazo de 90 dias exigido. Isto facilitará uma boa comunicação entre os requerentes e Estado Membro de Referência (EMR).

As autoridades competentes devem fazer o seu melhor esforço para evitar atrasos no início do procedimento.

Desde 30 de Outubro de 2005, em conformidade com a Directiva 2001/83/CE tal como emendada, não apenas o RCM, mas também o FI e a rotulagem fazem parte do acordo dos procedimentos (PRM e PDC). O requerente também deve ter considerado a necessidade de realização de testes de legibilidade, se necessário. O EMR deve incluir no seu relatório de avaliação um comentário sobre a forma como foram efectuados os testes de legibilidade (um teste completo ou um *bridging report*) e sobre o nível de aceitabilidade dos testes efectuados.

Quando as questões foram previamente discutidas e acordadas pelos Estados Membros quer durante PDC quer durante PRM, não devem ser reabertas para discussão durante PDC ou PRM, incluindo o mesmo Estado Membro, a menos que novas informações estejam disponíveis. O EMR deve indicar no Relatório de Avaliação (RA), em que outros medicamentos e procedimentos, o RCM, FI e rotulagem se basearam e os EME devem ser listados. Uma referência para discussões anteriores no CMDh deve ser incluída no RA, se aplicável. O EME também deve incluir referência a outros textos de PRM/PDC acordados nas suas observações, quando aplicável. Quando é feita referência a outros medicamentos, os EME devem referir-se aos números de procedimento respectivos.

Em caso de múltiplos pedidos de PRM/PDC submetidos ao mesmo tempo, o EMR deve informar o EME sobre as diferenças dos RA, RCM e FI. O EMR deve harmonizar, sempre que possível, os RCM e FI de diferentes pedidos paralelos antes do início do PRM ou no dia 70 no caso de um PDC, a fim de alcançar a harmonização.

O requerente tem de seguir as regras aprovadas pelo Estado Membro escolhido como o EMR para atribuição de uma data para submissão (*timeslot*). É recomendado usar o formulário de pedido comum (<http://www.hma.eu/92.html>) para requerer a um Estado Membro que actue como EMR.

Todos os pedidos de PRM recebidos devem ser registados e validados no prazo de 14 dias pelos EME e no caso de pedidos de PDC por EME e EMR, de acordo com as recomendações do CMDh (*Procedural advice: Automatic validation of MPR/ Repeat-use /DC Procedures*).

Quaisquer questões relativas a potenciais problemas graves de saúde pública que surjam durante o procedimento devem ser comunicadas ao EMR e ao requerente o mais rapidamente possível. Os EME devem enviar a sua posição, no limite, até ao dia 50 do PRM, e ao dias 100 e 145 no PDC. Os EME devem indicar claramente se o seu comentário deve ser considerado como um "ponto para consideração" ou como um "potencial risco grave para a saúde pública". Os EME devem notificar o EMR e o requerente, por telefone ou e-mail, caso não consigam enviar a sua posição nos prazos referidos. Comentários adicionais podem ser enviados após os prazos somente em circunstâncias excepcionais. Todos os comentários devem ser enviados num único e-mail ou se não for possível, indicar que outros comentários se seguirão. Todos os EME devem dar detalhes do seu ponto de contacto disponível nos dias chave do procedimento.

Em princípio, os EME devem depender da avaliação do EMR. Potenciais riscos graves para a saúde pública e pontos para consideração a propor devem ser cuidadosamente analisados dentro das agências nacionais. Recomenda-se que este sistema de rastreio seja parte do sistema de qualidade dentro das agências nacionais. Se um Estado Membro coloca um potencial risco grave para saúde pública deve fazer uma exposição detalhada das razões para esta posição. O EMR deve coordenar activamente o diálogo entre o requerente e a Autoridade Competente Nacional (ACN) e todos os esforços devem ser feitos para resolver qualquer divergência.

Todos os pontos, com excepção dos potenciais riscos graves para a saúde pública, que não tenham sido aprovados devem ser descartados antes do dia 90 do PRM e antes do dia 210 do PDC. Todos os potenciais riscos graves para a saúde pública devem ser encaminhados para o CMDh em conformidade com o Artigo 29 da Directiva 2001/83/CE tal como alterada.

O requerente deverá circular o documento de resposta para que ele chegue a todos os EME no dia 60 do PRM e nos dias 106 e 160 do PDC, em conformidade com os documentos do CMDh *Applicant's Response Document in Mutual Recognition and Decentralised Procedure – recommended CTD format* e *Decentralised Procedure Member States' Standard Operating Procedure (revised December 2009)*.

O EMR deve, em todas as situações, avaliar a resposta dada pelo requerente (a questões levantadas pelos Estados Membros) e circular um relatório sobre a resposta do requerente a todos os EME antes de qualquer sessão de break-out ou discussão no CMDh. O EMR deve indicar no seu relatório a data em que os comentários do EME são esperados. Mesmo em casos em que nenhuma sessão break-out ou discussão em CMDh está prevista, os comentários dos EME à resposta do requerente devem ser dados de preferência num prazo razoável, por exemplo, por volta do dia 75 do PRM e dias 145 e 195 do PDC.

Se potenciais riscos graves para a saúde pública são identificados, uma sessão de break-out pode ser acordada. A ocasião, o formato e o calendário desta devem ser determinados pelo EMR. A experiência demonstra que esta é muitas vezes melhor se se realizar por volta do dia 75 do PRM e do dia 195 do PDC. O EMR também pode usar a reunião do CMDh como uma oportunidade para discutir as principais questões que são levantadas durante o processo e procurar ajuda na resolução das questões.

Se o EMR é da opinião que uma sessão de break-out ligada a uma reunião do CMDh deverá ter lugar, o EMR apresenta uma proposta para a sua calendarização que deve ser comunicada aos EME, presidente do CMDh e Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em conformidade com o *Best Practice Guide on Break-out sessions*. O presidente e a Agência coordenam o momento adequado para o caso de várias sessões de break-out terem de realizar-se lugar. Reuniões paralelas não devem ser excluídas. Se for necessário prosseguir com a discussão no CMDh, o EMR deverá fazer um relatório oral da sessão de break-out no CMDh.

Se o EMR é de opinião que a discussão deve ter lugar na reunião do CMDh, o EMR deve articular-se com a Agência para a agendar e deve informar todos os membros do CMDh com antecedência sobre as questões a serem discutidas.

Pode ser adequada a realização de uma conferência telefónica por volta dos dias 75 - 85 do PRM e dos dias 195 – 205 para chegar a um acordo. Para permitir isso, é recomendável que EME informe o EMR e o requerente sobre quaisquer questões pendentes antes da data indicada pelo EMR.

É recomendado introduzir as alterações maiores no RCM, FI e rotulagem na fase inicial do processo, a fim de permitir uma discussão adequada em cada Estado Membro. Os EME devem fazer todos os esforços para enviar seus comentários a tempo e resolver quaisquer questões pendentes antes do dia 85 do PRM e no dia 205 do PDC. Apesar da recomendação de só em casos excepcionais deverem ser feitas alterações ao RCM, FI e rotulagem após o dia 85 do PRM e dia 205 do PDC, estas habitualmente ocorrem ainda que menores. O EMR e os EME têm a responsabilidade de garantir total transparência durante o processo.

Nenhum compromisso posterior ao dia 90/210 que possa dificultar a concessão de uma autorização de introdução no mercado nacional deve ser solicitado pelos Estados Membros. Quaisquer requisitos pós-autorização devem ser excepcionais e uma justificação completa deve ser dada pelo Estado-Membro requerente.

Se o consenso é atingido no dia 90/210 com todos os EM ou se no dia 210 do PDC o EMR conclui que o medicamento não é aprovável, o EMR encerra o procedimento.

Se o consenso é de que o medicamento é aprovável, o EMR envia os textos de RCM, FI e rotulagem finais acordados para os EME e o requerente. Se o EMR conclui que o produto não é aprovável, o EMR inclui informação no RAF sobre as questões ainda pendentes no final

do processo. Não haverá consulta ao posterior ao CMDh. O processo continua com a fase nacional.

Se ao dia 90/210 um ou mais EME não puderem aprovar o RA, o RCM, o FI e a rotulagem por razões de potencial risco grave para a saúde pública, os EME notificarão o EMR, os EME, o secretariado do CMDh na EMA e o requerente no Dia 90/Dia 210, o mais tardar, de preferência antes das 16h00 TCE. A notificação deve incluir uma exposição detalhada das razões para a posição negativa. Isto também se aplica no caso de o requerente ter retirado o pedido num EME com base num potencial risco grave para a saúde pública levantado por esse EME, excepto se se tratar da retirada de um pedido via PDC antes do projecto de RA ser enviado. Mesmo que os EME tenham informado na fase inicial do procedimento da sua opinião de que há potenciais riscos graves para a saúde pública com o pedido apresentado, é necessário que confirmem a sua posição final no dia 90/dia 210, de modo a que fique claro para todas as partes envolvidas, se as questões levantadas foram ou não resolvidas com a resposta do requerente. É recomendado que os PRM ou PDC parem ao dia 90/dia 210 dias às 16h00 TCE. É recomendável que os EME dêem sua posição final de acordo com os prazos acima referidos para que o procedimento possa ser encerrado nos dias indicados. A notificação ao CMDh de uma consulta (*referral*) não pode ser apresentada após o dia 90/dia 210. Não é, pelo acima exposto, aconselhável que o dia 90/dia 210 seja um Sábado ou um Domingo.

Se não houver consenso sobre um RA positivo do EMR no dia 90/dia 210, o EMR remeterá a questão ao CMDh, circulando o RA, as propostas RCM, FI e rotulagem e a explicação dos motivos para a consulta pelos EME em desacordo, a todos os membros do CMDh, Presidente do CMDh, Secretariado do CMDh na Agência e ao requerente, no prazo de sete dias após o dia 90/dia 210.

Ao nível do CMDh, todos os EME devem usar seus melhores esforços para chegar a acordo sobre a ação a ser tomada no prazo de 60 dias após o encaminhamento ao CMDh. Se o

consenso é atingido, o EMR registra o acordo e põe termo ao processo, no dia 150/dia 270. O EMR envia o RCM, o FI e a rotulagem finais acordados para os EME e para o requerente.

Se não houver consenso ao nível do CMDh, o EMR informa a EMA imediatamente após o dia 60 do período de discussão do CMDh, com vista à aplicação do procedimento previsto nos Artigos 32, 33 e 34 da Directiva 2001/83/CE como alterada. O EMR fornece à EMA uma exposição detalhada das questões relativamente às quais os EM não puderam chegar a acordo e as razões da sua discordância. Uma cópia deve ser enviada ao requerente e aos EME pelo EMR. O procedimento descrito no capítulo 3 do NTA deve ser seguido, utilizando o formulário apropriado para notificar a EMA.

Os EM que tiverem aprovado o relatório de avaliação, RCM, FI e rotulagem podem, a pedido do requerente, autorizar o medicamento sem esperar pelo resultado do procedimento previsto no Artigo 32 da Directiva 2001/83/CE como alterada. Nesse caso, a autorização é concedida sem prejuízo do resultado desse procedimento.

A autoridade competente nacional de cada Estado Membro deve adoptar uma decisão nacional até 30 dias após o EMR fechar o procedimento, sujeita à apresentação de traduções nacionais de alta qualidade (ver secção Fase Nacional).

O requerente deve apresentar traduções nacionais de alta qualidade do RCM, FI e rotulagem e projectos de material de embalagem (*mock-ups*), se necessário, não mais de cinco dias após o encerramento do procedimento. Os EM apenas podem introduzir mudanças linguísticas ao RCM, FI e rotulagem e devem garantir que as suas versões nacionais da informação do medicamento são uma tradução fiel da posição final harmonizada. O conceito de "caixa azul" (*blue box*) para informação nacional adequada na rotulagem e no FI é admissível, embora pouco comum, excepto em procedimentos centralizados.

No caso de o processo ter finalizado com a decisão que não é possível aprovar o medicamento, todos os EM têm de tomar uma decisão final a nível nacional, salvo se o requerente retirar o pedido, o que habitualmente sucede.

B4. Aspectos Comuns aos procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado**Procedimento de Uso Repetido (*Repeat Use*)**

Um titular de AIM pode utilizar o procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado para a mesma autorização mais do que uma vez após finalização do primeiro procedimento para reconhecimento da AIM por outros Estados Membros. Este procedimento é conhecido por uso repetido (*repeat use*).

O procedimento de uso repetido pode ser utilizado tantas vezes quantas necessárias até se obter uma AIM em todos os EM, embora seja recomendado que o requerente inclua no PRM todos os EM onde pretende registar o medicamento na fase inicial.

Este procedimento pode ser utilizado nas seguintes situações:

- pedido de AIM para novos Estados Membros não envolvidos no primeiro PRM ou PDC;
- re-submissão a um EME no qual o pedido tenha sido retirado no primeiro procedimento.

O facto de o requerente retirar um pedido de AIM em um ou mais Estados Membros durante um PRM ou PDC, não o impede de poder iniciar um procedimento de uso repetido nesse(s) Estados Membros numa fase posterior. Não será, no entanto, permitida a submissão de um pedido nacional.

Quaisquer questões levantadas em procedimentos anteriores (PRM ou PDC) não poderão ser de novo colocadas, excepto por razões justificadas. No caso de serem colocadas questões relacionadas com um eventual risco grave para a saúde pública, a será submetida a consulta pelo CMDh e, se necessário, ao Comité competente da EMA para decisão.

Antes de iniciar o procedimento de uso repetido, o requerente deve finalizar todos os procedimentos em curso e actualizar o dossiê, incluindo renovações, harmonização de RCM e FI e alterações, incluindo alterações para incluir dados adicionais que permitam re-submeter o procedimento nos Estados Membros em que o pedido tenha sido retirado durante a avaliação.

Antes de iniciar um procedimento de uso repetido, o dossiê original do medicamento aprovado no primeiro procedimento deve ser actualizado com informação aprovada em

alterações ou renovações entretanto ocorridas, incluindo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI). Deve além disto proceder à harmonização do folheto informativo e da rotulagem com recurso ao Artigo 61(3) da Directiva 2001/83/CE antes de iniciar o pedido, caso se aplique. Se o procedimento de uso repetido for submetido para um pedido que tenha sido retirado durante a primeira avaliação, o requerente deverá também suplementar o dossiê com informação adicional que permita superar as questões que levaram à retirada do pedido.

As actualizações ao dossiê devem incluir quaisquer dados ou informações submetidas em resposta a questões colocadas pelos EME em procedimentos anteriores para que o novo Estado Membro tenha conhecimento da história do procedimento, documentação relativa a alterações e renovações que tenham tido lugar após conclusão do procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado, compromissos que tenham sido cumpridos sem submissão de alterações, submissão de dados adicionais através de alterações para assegurar o cumprimento de requisitos regulamentares, como por exemplo, sistema de farmacovigilância, risco ambiental, etc. O requerente deve avaliar previamente com o EMR as alterações necessárias a submeter.

Se o dossiê original estava estruturado de acordo com o formato anteriormente utilizado na UE (NTA), quando se inicia um procedimento de uso repetido é necessário submeter os Módulos 1, 2 e 3 em estrutura DTC. Não é necessário re-formatar os dados não-clínicos e clínicos submetidos com o dossiê original à estrutura DTC, mas é possível substituir os Resumos e Sínteses de dados não-clínicos e clínicos no Módulo 2, por declarações dos peritos respectivos com referência aos relatórios de perito no anterior formato. Quaisquer dados adicionais ao dossiê inicial têm, no entanto, de ser submetidos em formato DTC.

O número do procedimento num uso repetido é uma expansão do número do primeiro procedimento, por exemplo, UK/H/0000/01/E/01.

Extracto do Formulário de Pedido de AIM:

○ **1.1.2. UM PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO** (de acordo com o Artigo 28(2) da Directiva 2001/83/CE)

- Estado Membro de Referência:
- Data de autorização: (aaaa-mm-dd)
(Número de Autorização de Introdução no Mercado:
(incluir cópia da autorização – ver secção 4.2)
(Número do procedimento:

○ **Primeira utilização deste Procedimento**

(Estado(s) Membro(s) Envolvido(s)(especificar):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Data Comum de Renovação proposta: _____

(Se for pretendida isenção de submissão ou alteração do ciclo de submissão de RPS, de forma a harmonizar com a data de nascimento da substância activa, por favor especifique:

○ **Uso Repetido – 1ª Volta** (preencher igualmente a secção 4.2)

- (Após procedimento inicial descentralizado:
- (Após procedimento inicial de reconhecimento mútuo:
- (Estado(s) Membro(s) Envolvido(s)(especificar):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Para procedimentos subsequentes copiar as caixas anteriores.

Procedimento de Consentimento Informado

Um pedido de consentimento informado é um pedido de acordo com o Artigo 10c da Directiva 2001/83/CE tal como revista.

Extracto do Formulário de Pedido de AIM:

1.4.1. (Artigo 10c Pedido de consentimento informado)

- Nota: - Pedido para um medicamento contendo a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias activas e a mesma forma farmacêutica que um medicamento já autorizado, cujo Titular de Autorização de Introdução no Mercado deu consentimento para a utilização dos seus dados como suporte deste pedido.
- Devem ser apresentadas informações administrativas completas, com consentimento para utilização dos dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos.
 - O medicamento autorizado e o pedido de AIM por consentimento informado podem ter o mesmo titular de AIM ou diferentes titulares de AIM.

- (Medicamento autorizado na comunidade/Estado-membro onde o pedido é submetido:
(Nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica:
(Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
(Número (s) da Autorização de Introdução no Mercado:
 Anexar carta de consentimento do Titular de AIM do medicamento autorizado (Anexo 5.2).

O titular do medicamento de referência consente que o requerente se refira aos três módulos contendo os dados farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento de referência. O medicamento para o qual o pedido é submetido tem de ter a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de substância activa e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência. Neste caso, não é possível que o requerente utilize os seus próprios dados referentes ao módulo 3 e o consentimento seja apenas para os módulos 4 e 5.

O pedido de consentimento informado não pode ser submetido em paralelo ao pedido do medicamento de referência. O requerente do consentimento informado tem de ter acesso à documentação do medicamento de referência durante toda a vida do medicamento ou estar na posse dessa informação. O requerente do consentimento informado pode ou não ser o titular do medicamento de referência, mas caso o dossiê tenha um ASMF (*Active Substance Master File*), uma nova carta de acesso deve ser incluída no pedido de AIM sob consentimento informado e os medicamentos devem ter nomes diferentes.

Pedidos Múltiplos ou Duplicados

Um Duplicado é um medicamento independente de outros já registados e não existe na legislação europeia definição de “duplicado”. No entanto, para efeitos práticos um pedido duplicado é definido pela referência a um primeiro pedido de AIM ou AIM de:

- um mesmo dossiê (cópia dos módulos 1 a 5);
- com a mesma base legal de acordo com a Directiva 2001/83/CE, tal como revista;
- com um nome diferente;
- um mesmo titular de AIM ou diferente.

De acordo com a posição da Comissão Europeia, partilhada por todos os Estados Membros da AEE, não é legalmente possível que um Estado Membro Envolvido (EME) reconheça mais do que uma vez uma AIM concedida por um Estado Membro de Referência (EMR).

Um pedido duplicado do mesmo requerente ou titular de AIM tem de ser submetido ao Estado Membro do pedido ou da AIM inicial. No âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo este é o EMR. Pedidos duplicados simultâneos ou subsequentes, noutra Estado Membro, têm de seguir o procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo.

Se o requerente do duplicado é independente do requerente do pedido original ou do titular de AIM inicial, o pedido duplicado pode ser submetido em qualquer Estado Membro da AEE.

Todos os pedidos de AIM têm de cumprir os requisitos da Directiva 2001/83/CE, tal como revista, e isto aplica-se igualmente aos pedidos duplicados, pelo que a documentação do pedido inicial tem que estar actualizada antes que o duplicado possa ser submetido.

Os pedidos de AIM duplicados resultam em AIM independentes, que podem ser alteradas de forma independente. No entanto, os titulares de AIM devem manter a informação relativa aos textos de RCM, FI e rotulagem, de AIM duplicadas, harmonizada tanto quanto possível.

Na submissão de pedidos de AIM duplicados simultâneos ou subsequentes, os requerentes devem indicar no requerimento e no Módulo 1 do dossiê que o pedido é um duplicado, que o dossiê é idêntico ao medicamento tomado como referência (primeiro pedido) e indicar se existem outros pedidos duplicados pendentes ou submetidos em simultâneo, devendo ser indicados os números de procedimento, os EMR e todos os EME e no caso de existirem vários requerentes, informar se os mesmos estão ligados entre si.

Se um mesmo requerente ou titular de AIM ou diferentes requerentes ou titulares de AIM pretenderem ter várias AIM do mesmo medicamento nos Estados Membros da EEA para fins de co-comercialização, podem ser submetidos pedidos de AIM duplicados independentemente da base legal do pedido. No entanto, o pedido duplicado tem de ter a mesma base legal que a primeira autorização.

Quando o pedido é submetido no EMR, independentemente do requerente ser o mesmo ou diferente, o EMR dará início a procedimentos independentes com números de processo diferentes. Os EME podem ser os mesmos ou diferentes do pedido inicial e do(s) pedido(s) duplicado(s). O EMR deve manter a informação relativa aos textos de RCM, FI e rotulagem, das AIM iniciais e das duplicadas, tão harmonizada tanto quanto possível e deverá mencionar quaisquer diferenças sempre que estas existam.

Se o pedido for submetido num EME poderá haver diferenças dependendo de os requerentes ou titulares de AIM serem os mesmos (ou ligados entre si) ou diferentes.

Se os requerentes ou titulares de AIM forem independentes

Após o procedimento inicial com o requerente inicial finalizar, o requerente do pedido duplicado pode submeter um pedido nacional ou descentralizado num dos vários EM do pedido inicial. Como os requerentes são independentes qualquer dos procedimentos referidos é aceitável em qualquer EM. Caso um dos titulares opte pelo procedimento nacional, qualquer registo posterior que pretenda fazer noutra EM terá de ser por PRM.

Se os requerentes ou titulares de AIM forem o mesmo ou ligados

Não é possível o procedimento através de um EME.

Caso o pedido de AIM duplicado seja submetido num EM no qual o pedido inicial foi concedido por procedimento nacional antes de 1998, o titular de AIM pode escolher submeter um duplicado por procedimento nacional ou escolher um EMR para obter um duplicado por reconhecimento mútuo ou descentralizado. No primeiro caso (duplicado por

procedimento nacional), caso o titular pretenda submeter um pedido de AIM noutros Estados Membros terá de o fazer por reconhecimento mútuo do primeiro duplicado.

Fase Nacional

A autoridade competente de cada Estado Membro deve adoptar uma decisão nacional até 30 dias após o EMR fechar o PRM ou descentralizado. Esta decisão está sujeita à apresentação de traduções nacionais de alta qualidade dos textos de RCM, FI e rotulagem aprovados com o relatório de avaliação final.

A este respeito devem ser seguidas as disposições nacionais emanadas das Autoridades Competentes de cada Estado Membro.

Relativamente ao INFARMED, foram recentemente publicadas Instruções aos Requerentes relativas à fase nacional de pedidos de AIM de medicamentos submetidos pelo PRM ou descentralizado em que Portugal actua como EME, as quais se reproduzem no **Anexo C**.

C. Procedimento Nacional

O **procedimento nacional** apenas permite obter o registo de medicamentos individualmente em cada Estado Membro e pode ser utilizado por empresas nacionais estabelecidas nesse Estado Membro. A partir de 1998, as empresas estabelecidas em mais do que um país da Comunidade ou legalmente relacionadas entre si (filiais), passaram a ter de seguir procedimentos europeus para registo do mesmo medicamento noutros países da Comunidade.

As autoridades nacionais competentes de cada Estado Membro são responsáveis por conceder AIM para medicamentos a comercializar nos seus respectivos Estados.

Para as submissões nacionais, para além das disposições nacionais no que se refere aos aspectos relativos a marcações de datas para submissão, taxas aplicáveis aos procedimentos, requisitos nacionais de submissão, como número de cópias em papel, formatos electrónicos – eCTD, Nees, informações adicionais, etc., devem ser também considerados os requisitos legais constantes das Instruções aos Requerentes (*Notice to Applicants*), mas especialmente os requisitos legais de Regulamentos e Directivas, também aplicáveis aos restantes procedimentos europeus, publicados na página da Comissão Europeia

As Instruções aos Requerentes (*Notice to Applicants*) são elaboradas e actualizadas pela Comissão Europeia, em conjunto com as autoridades competentes dos EM e a EMA. O *Notice to Applicants*, Volume 2 da publicação *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* está dividido em 3 partes:

- Volume 2A - Procedimentos para autorização de introdução no mercado
- Volume 2B - Apresentação e conteúdo do dossiê de pedido
- Volume 2C - Normas regulamentares,

E pode ser encontrado em: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

4. A escolha do procedimento – critérios a considerar

A escolha do procedimento de registo a adoptar é efectuada em função de diversos critérios, a saber:

- o tipo e caracterização do pedido;
- se o medicamento já foi objecto de registo anterior em algum país da Comunidade Europeia;
- se existem patentes ou período de protecção de dados que protejam o medicamento de referência (no caso de medicamentos genéricos);
- o número de países nos quais se pretende introduzir o medicamento;
- a data de lançamento pretendida (em função da estratégia de marketing e/ou comercial);
- a data de lançamento possível.

Nos casos em que os medicamentos são inovadores, a decisão acerca da estratégia regulamentar a seguir está de certa forma definida à partida, pois o próprio enquadramento legal assim o dita.

Se o medicamento a registar inclui uma nova substância activa e ou cumpre os requisitos descritos no Regulamento n.º 726/2004, o procedimento a seguir é o centralizado.

É, no entanto, um procedimento opcional para:

- medicamentos contendo novas substâncias activas que não se destinem ao tratamento das condições referidas no Regulamento;
- medicamentos que constituam inovação terapêutica e científica, ou técnica, significativa;
- medicamentos para os quais uma autorização centralizada é no interesse dos doentes a nível comunitário;
- medicamentos não sujeitos a receita médica que cumpram os requisitos acima referidos;
- medicamentos genéricos de medicamentos autorizados por procedimento centralizado.

Nestes casos, se a estratégia da empresa é obter o seu registo na Comunidade, pode ser uma via a seguir. No entanto, sendo o procedimento centralizado bastante exigente em termos processuais, bem como de recursos humanos e financeiros, só terá justificação se a empresa estiver presente na Comunidade e ou possa beneficiar da vantagem de obter uma AIM única vinculativa a todos os Estados Membros. Para além da concessão da AIM, devem ser considerados os recursos que será necessário alocar à sua manutenção ao longo do ciclo de vida do medicamento, por exemplo, alterações, renovação, responsabilidades no âmbito da farmacovigilância, etc.

Mesmo no caso de empresas de pequena dimensão, é possível a utilização do procedimento centralizado, recorrendo ao estatuto de Pequena Média Empresa, que permite à empresa beneficiar de apoio científico e procedimental, bem como de pagamento de taxas reduzidas e ou diferidas não só relativas ao procedimento em si, mas também relativas ao aconselhamento científico, inspeções a fabricantes e outros aspectos procedimentais.

Ainda no âmbito dos procedimentos europeus, os procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado, enquanto permitem também obter o registo de um medicamento em todos os países da Comunidade, permitem também maior flexibilidade em termos de estratégia regulamentar.

O procedimento de reconhecimento mútuo permite a uma empresa gerir a sua presença nos diversos Estados Membros de forma faseada, compatível com a sua estratégia comercial e dimensão no mercado. Partindo de uma AIM nacional num único Estado Membro, é possível registar esse medicamento noutros Estados Membros à medida que a empresa vai crescendo e expandindo a sua presença no mercado europeu. E caso se justifique, é possível repetir o procedimento várias vezes até abranger todos os Estados Membros na UE (*uso repetido*). É ainda possível a obtenção de duplicados para dar cumprimento a estratégias de co-comercialização e parcerias.

O procedimento descentralizado aporta também bastante flexibilidade do ponto de vista da estratégia regulamentar. Apesar de apenas se poder aplicar ao registo de medicamentos ainda sem AIM na Comunidade, permite obter AIM em diversos Estados Membros de uma única vez, sem recurso a um registo nacional prévio num deles, como sucede com o reconhecimento mútuo, encurtando bastante o tempo de avaliação e minimizando as divergências entre avaliações dos vários Estados Membros. Também no procedimento descentralizado é possível a obtenção de AIM duplicadas em todos ou em parte dos Estados Membros envolvidos no pedido inicial.

Se não parece restar muito espaço para utilização do procedimento nacional, dada a presença da maioria das empresas em mais do que um Estado Membro, o procedimento nacional, pelo menos em alguns Estados Membros, nos quais se inclui Portugal, continua a ser um procedimento interessante, quer pelo facto de ser mais fácil de gerir e organizar em termos regulamentares, quer pelo facto de ser menos exigente em termos de alocação de recursos financeiros e humanos. Apesar dos prazos legais serem os mesmos que para os procedimentos europeus, revela-se em muitos casos mais rápido do que os procedimentos europeus, tornando-o uma opção de recurso para algumas empresas. Neste enquadramento, e sempre que não for viável do ponto de vista estratégico para a empresa utilizar os procedimentos europeus, é possível o recurso a entidades terceiras, titulares de AIM independentes para submissão dos pedidos de AIM, à semelhança do que se descreveu relativamente aos procedimentos para obtenção de duplicados. Posteriormente, na fase nacional dos procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado ou após a concessão da AIM, é possível submeter um pedido de transferência de titularidade da AIM e alteração de nome do medicamento, caso seja necessário. Caso se justifique, pode mesmo manter-se a referida AIM em nome de um titular de AIM diferente, podendo a empresa detentora do dossiê ser responsável pela distribuição do medicamento.

Em qualquer procedimento, europeu ou nacional, é de grande importância que os dossiês submetidos para instrução de pedidos de AIM estejam devidamente actualizados e ou harmonizados. Pois se no decorrer de um procedimento nacional, a não actualização e ou

harmonização da informação contida no pedido de AIM pode originar pedidos de elementos durante o processo, no caso de um procedimento europeu pode mesmo desencadear a sua invalidação (por exemplo, num procedimento de uso repetido ou num duplicado).

A actualização da informação é, por outro lado, importante pela forma como pode condicionar o calendário de avaliação dos processos (*clock-stops* ou paragens de relógio) e ter, assim, implicações em termos da estratégia planeada da empresa.

Quando é planeada uma submissão por reconhecimento mútuo, especialmente de medicamentos ao abrigo do Artigo 10(1) da Directiva 2004/27/CE, muitas vezes a discrepância entre RCM nos diferentes Estados Membros pode inviabilizar o processo.

Até 1998, as empresas podiam submeter em cada um dos Estados Membros, pedidos de AIM nacionais, que deram origem a avaliações dispare de alguns dos dados submetidos de um país para outro, devido a diretrizes médicas locais diferentes. Isto explica, de certo modo, as diferenças de RCM entre medicamentos idênticos em diferentes Estados Membros europeus em secções como indicações, dosagem, precauções e advertências especiais, efeitos adversos. Os pedidos de medicamentos genéricos forçam muitas vezes uma harmonização anteriormente inexistente, pois existe a obrigatoriedade de apresentar pedidos idênticos em todos os Estados Membros. Quando tal não é possível, as empresas são muitas vezes obrigadas a retirar os pedido em certos Estados Membros para evitar arbitragens ou evitar acabar o procedimento com uma AIM de um medicamento que não é considerado substituto do medicamento de referência para efeitos de comparticipação. Por outro lado, esta situação despoleta por vezes a colocação de questões por parte das autoridades às empresas detentoras dos medicamentos originais no sentido de procederem à actualização ou harmonização da informação do medicamento (RCM, FI e rotulagem).

Sempre que há discrepância de RCM podem ser seleccionados os Estados Membros com RCM/FI similares, que permitam que a avaliação prossiga sem grandes questões entre os Estados Membros envolvidos no processo e tentar uma harmonização posterior. No

entanto, é recomendável a todos os níveis que haja harmonização prévia da informação contida nos RCM/FI. Caso os RCM sejam realmente muito diferentes, devem ser cuidadosamente analisadas as diferenças e discutidas as possibilidades de harmonização através de alterações aos termos da AIM, previamente ao início do MRP ou compromisso de submissão das alterações após conclusão do procedimento.

A consulta da listagem de RCM harmonizados no sítio do CMDh poderá auxiliar também a delinear a estratégia de registo a adoptar.

Um outro aspecto relevante a ter em consideração na estratégia de registo é a gestão das marcações para submissão de PRM e de procedimentos descentralizados (*timeslots*). As Agências têm recursos humanos limitados e habitualmente o tempo médio para obter marcação é de, pelo menos 6 meses, que devem ser tidos em consideração na estratégia europeia de Assuntos Regulamentares.

Em Novembro de 2006, o CMD(h) publicou a sua posição relativamente à aprovação de medicamentos genéricos em casos em que há diferenças nas indicações relativamente ao medicamento de referência.

Um desvio nas indicações (a mais ou a menos) do medicamento genérico, que não esteja em linha com o texto do RCM do medicamento de referência do EM, não é considerada por si só uma razão adequada para recusar uma AIM.

De acordo com o Artigo 30.2 da Directiva 2001/83/CE, de forma a promover a harmonização da informação relativa a medicamentos contendo a mesma substância activa, mas tendo informação desarmonizada entre países da UE, o CMDh propõe anualmente uma lista de medicamentos a serem revistos.

Apresentam-se em seguida uma série de exemplos ilustrativos de estratégias regulamentares a seguir em função das potenciais opções de uma empresa.

Exemplo 1: Procedimento centralizadoExemplo 1a

Uma empresa A presente em parte dos países da Comunidade decide registar um medicamento B, contendo uma nova substância activa W para o tratamento da diabetes. Para esse efeito decide utilizar o procedimento centralizado que lhe permite de uma única vez obter uma AIM válida em todos os países da Comunidade.

Exemplo 1b

Uma empresa C presente na Comunidade decide registar um medicamento D de acordo com Artigo 3(3) do Regulamento n.º 726/2004, contendo como substância activa o Clopidogrel. Para esse efeito decide utilizar o procedimento centralizado, apesar dos custos implicados e de o mesmo ser opcional para a substância activa em causa.

Exemplo 2: Procedimento de reconhecimento mútuo

Uma empresa S presente em 5 Estados Membros, Portugal, Espanha, França, Itália e Alemanha e titular de AIM do Medicamento Z em Espanha desde 1997 decide registar o medicamento Z nos restantes países onde desenvolve a sua actividade. Para esse efeito decide utilizar o procedimento reconhecimento mútuo que lhe permitirá obter uma AIM em todos os países onde está estabelecida.

Exemplo 3: Procedimento de reconhecimento mútuo - Uso Repetido

Um medicamento M registado por procedimento nacional em 2000 pela empresa P estabelecida em Portugal. Em 2001, a empresa P decide instalar-se em Espanha e aí comercializar o seu medicamento M. Para esse efeito, contacta a Autoridade Competente onde inicialmente registou o medicamento M no sentido de iniciar um procedimento reconhecimento mútuo em que Portugal será o Estado Membro de Referência (EMR) e Espanha, o Estado Membro Envolvido (EME). Mais tarde, em 2005 decide iniciar a comercialização do mesmo medicamento em França, Itália, Reino Unido, Irlanda e Alemanha. De novo, o titular contacta o EMR no sentido de iniciar um novo procedimento, em que os países indicados actuarão como Estados Membros Envolvidos e reconhecerão a avaliação efectuada por Portugal. É de salientar a necessidade de actualização do dossiê do

medicamento pelo respectivo titular desde a concessão da AIM inicial em 2000, bem como a actualização do relatório de avaliação por parte da Autoridade Competente que actua como EMR em cada um dos anos em que o procedimento é repetido.

Exemplo 4: Procedimento descentralizado

Uma empresa S presente em 5 Estados Membros, Portugal, Espanha, França, Itália e Alemanha decide registar um medicamento X nesses mercados. Para esse efeito decide utilizar o procedimento descentralizado que lhe permite de uma única vez obter AIM para X em todos os países onde se encontra estabelecida.

Exemplo 5: Procedimento de consentimento informado¹

No consentimento informado duas situações diferentes podem ser consideradas, quando o pedido de consentimento informado é submetido no EMR (exemplos 5a e 5b) e quando o pedido de consentimento informado é submetido nos EME (exemplo 5c).

Exemplo 5a

O pedido de consentimento informado é submetido no EMR.

O medicamento de referência é harmonizado por procedimento de RM ou DC em alguns Estados Membros.

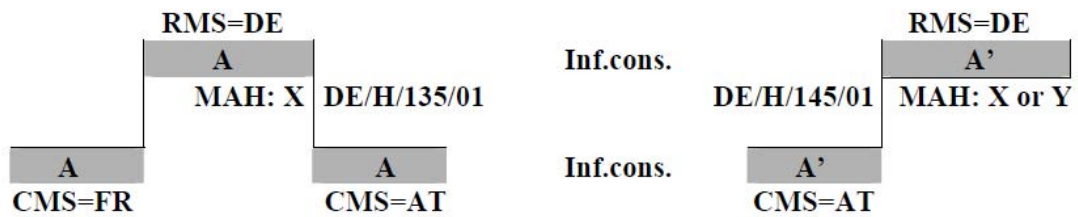
Fase Nacional no EMR

Um pedido de consentimento informado de um medicamento A pode ser submetido para um medicamento A' no EMR de A (Alemanha).

Procedimento de Reconhecimento mútuo ou Descentralizado

Um pedido de consentimento informado do medicamento A' poderia ser submetido no mesmo EMR do medicamento A para todos ou alguns dos EME do procedimento de A.

¹ Exemplos adaptados de CMD(h) *Recommendations for Informed consent applications in MRP and DCP, September 2010.*



Adaptado de *CMD(h) Recommendations for Informed consent applications in MRP and DCP, September 2010.*

Exemplo 5b

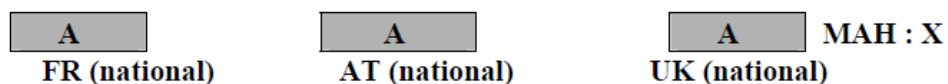
O medicamento de referência A está autorizado a nível nacional (pedido submetido antes de 1 de Janeiro de 1998) em alguns Estados Membros. Um pedido de consentimento informado para A' pode ser submetido nacionalmente num dos EM onde A está autorizado.

Fase de Reconhecimento mútuo

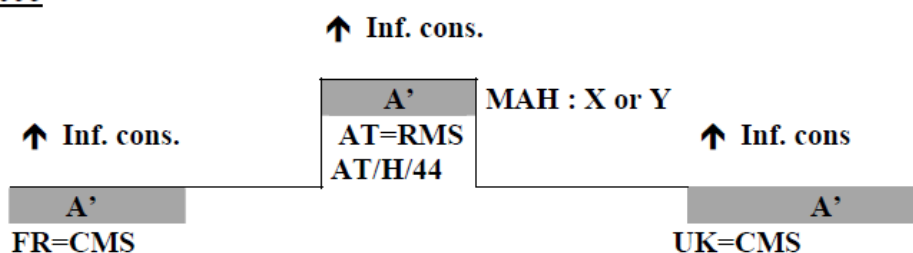
Quaisquer pedidos subsequentes para A' noutros Estados Membros submetidos pela mesma empresa devem seguir o PRM. Alternativamente, um pedido de consentimento informado pode ser iniciado para A' por procedimento descentralizado em que um dos EM onde A já está registado, actua como EMR.

Neste processo, o requerente deve confirmar que a documentação de A é idêntica em todos os EM em que é referida para avaliação de A', sob risco de o pedido ser considerado inválido.

1997



2006



Adaptado de *CMD(h) Recommendations for Informed consent applications in MRP and DCP, September 2010.*

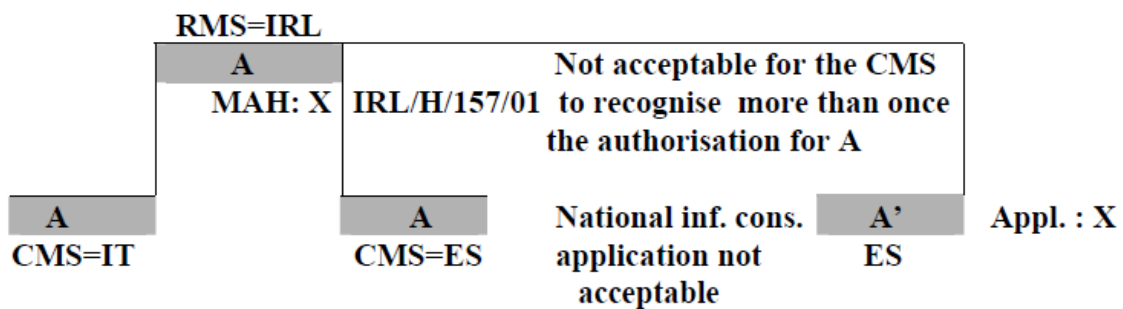
Exemplo 5c

O pedido de consentimento informado é submetido num EME.

O medicamento de referência foi autorizado em vários EM na sequência de um PRM ou PDC.

Subsequentemente, é submetido um pedido de consentimento informado num dos EME.

Neste caso apenas pode haver consentimento informado se o titular de AIM for diferente de A, pois não é possível a um Estado Membro reconhecer mais do que uma vez a AIM concedida ao medicamento A no EMR:



Adaptado de *CMD(h) Recommendations for Informed consent applications in MRP and DCP, September 2010.*

Exemplo 5d

O requerente é uma empresa independente do titular de AIM do medicamento inicial (A).

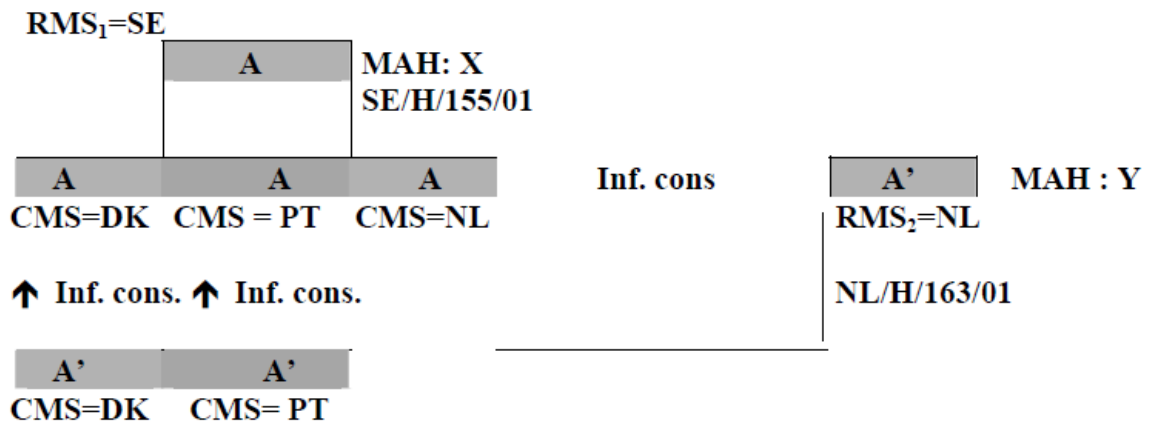
Fase nacional no EME

É submetido um pedido para A' num EM que é um dos EM do procedimento de A e é concedida uma AIM a A' nesse EM. A empresa pode manter-se no mesmo EM ou iniciar um procedimento de RM.

Procedimento de Reconhecimento mútuo ou Descentralizado

Posteriormente, poderia ser iniciado um PRM para A' nesse EM, que actuaria como EMR2 para A' em alguns dos países que actuaram como EME para o medicamento de referência A.

Em alternativa poderia ter sido iniciado um PDC, desde não tivessem sido submetidos pedidos para A' em qualquer dos Estados Membros. Qualquer dos EME de A poderia actuar com EMR para A'.



Adaptado de *CMD(h) Recommendations for Informed consent applications in MRP and DCP, September 2010.*

Na sequência do que acima se descreve e dos exemplos compilados, elaborou-se no **Anexo D** um fluxograma que permite de uma forma relativamente simples tomar uma decisão acerca da possível estratégia de registo a seguir. É naturalmente uma representação simplista que não dispensa o conhecimento profundo das regras processuais de cada procedimento e da articulação desse conhecimento com os detalhes concretos do caso de negócio a considerar para cada submissão específica.

5. Articulação com estruturas internas: Management local e Regulatory Affairs Europe

Dependendo da presença estratégica da empresa a nível mundial, assim é definida a sua estratégia de negócio e consequentemente científica e regulamentar. Em empresas presentes a nível global, nomeadamente nos EUA e na Europa, são habitualmente definidas estratégias distintas a todos os níveis para cada um dos mercados, que se justificam pelas diferenças culturais, legais, administrativas, políticas, que se reflectem naturalmente em todos os aspectos do negócio, nomeadamente a nível regulamentar. Por este motivo, é usual existir uma casa-mãe europeia, que é então responsável pela estratégia da empresa para a região.

Na casa-mãe europeia são seleccionados os projectos de investigação e desenvolvimento (I&D) próprios ou em parceria nos quais a empresa irá alocar os seus recursos humanos e financeiros no decurso dos anos seguintes.

O departamento de Regulatory Affairs Europe como parte integrante das equipas interdisciplinares envolvidas nos projectos de I&D da empresa tem um papel fundamental na definição da estratégia regulamentar a seguir. Habitualmente, a estratégia definida é aplicável a todos os países da União Europeia, uma vez que o cenário regulamentar é actualmente bastante idêntico.

Se por um lado o cenário é bastante harmonizado, continuam por outro a existir diferenças significativas no acesso dos medicamentos ao mercado essencialmente por questões políticas que se prendem com a autonomia dos EM para definir as suas próprias políticas no campo da saúde, principalmente, no controlo da despesa com medicamentos. Esta é uma área (habitualmente designada Market Access) que em muitas empresas, especialmente nas de maior dimensão, mesmo ao nível local, não se encontra adstrita ao departamento de Regulatory Affairs, embora muitas vezes necessite da sua contribuição. Nas empresas de menor dimensão, parte das tarefas do Market Access, nomeadamente, a obtenção de preço

e participação são desempenhadas pelo Regulatory Affairs local, havendo então lugar a articulação com o departamento de Market Access Europeu.

A articulação das estruturas regulamentares locais com o Regulatory Affairs Europe depende em muito da estrutura organizativa da empresa tanto a nível local como a nível Europeu e global, mas depende também do tipo e âmbito dos projectos em causa.

No caso particular dos medicamentos a registar por procedimento centralizado, dada a complexidade do procedimento, a importância do projecto e o nível de recursos humanos e financeiros que este exige, os processos são habitualmente geridos pelo departamento de Regulatory Affairs Europe, podendo caber a cada uma das filiais nos diferentes Estados Membros a gestão das traduções dos Anexos I, II e III.

Noutros casos, os medicamentos com interesse a registar em cada filial são definidos em função do plano de negócio local, das características do mercado e em termos de interesse comercial. Neste caso concreto, as unidades de negócio locais, habitualmente o departamento de marketing e/ou vendas analisa o portefólio de medicamentos de I&D ou licenciamento por terceiros nos quais a empresa investiu, desenvolve a sua análise do mercado local, as suas previsões de negócio e comunica o seu potencial interesse no registo a nível local. Habitualmente, a decisão é tomada conjuntamente com departamento de Assuntos Regulamentares, pois a estratégia de marketing para comercialização do medicamento pode influenciar a estratégia regulamentar e vice-versa. Dependendo da fase de desenvolvimento em que o medicamento se encontra, assim serão definidas as estratégias regulamentares mais adequadas, as quais são posteriormente acordadas com o departamento de Regulatory Affairs Europe e na maioria das vezes alinhadas com estratégia definida pela empresa para a mercado da UE. A estratégia regulamentar a seguir a nível local é apresentada, por um lado a nível do departamento de Regulatory Affairs Europe, e por outro lado, a nível de Management Europeu. Se a decisão final acerca da estratégia a seguir não cabe na maioria das vezes ao departamento de Regulatory Affairs local, cabe-lhe no entanto responsabilidade de gerir o seu papel enquanto EME nos procedimentos europeus.

Pode suceder, que no âmbito da estratégia da empresa, o EMR seleccionado seja de outro país que não aquele onde se encontra sediado o departamento de Regulatory Affairs Europe. Nesta situação, é habitual que o departamento de Regulatory Affairs local assumam um papel relevante na gestão dos procedimentos, mantendo no entanto uma estreita comunicação com o departamento de Regulatory Affairs Europe, nomeadamente para garantir uma coordenação adequada e assegurar o fluxo de informação necessária para o bom desenrolar dos procedimentos.

O departamento de Regulatory Affairs local é muitas vezes consultado para instrução dos processos de tomada de decisão a nível do departamento de Regulatory Affairs Europe, no que se refere a requisitos ou exigências legais locais do EM em causa, taxas, prazos de avaliação e outros que possam influenciar de algum modo a evolução dos procedimentos europeus, apesar da grande harmonização actualmente existente. Estes aspectos são então tidos em conta nos casos de negócio elaborados para cada projecto específico pelas equipas interdisciplinares das quais o Regulatory Affairs Europe faz parte, seja para a submissão de um novo medicamento, de uma extensão de linha ou apenas de uma alteração dos textos (por exemplo, secção 5).

Os dossiês nucleares para submissão das AIM, contemplando os Módulos 2 a 5, são na grande maioria dos casos totalmente compilados no departamento de Regulatory Affairs Europe. Este encontra-se habitualmente segmentado em grupos de trabalho que se especializam em áreas funcionais (CMC, Labelling, Application Management, Variations, etc.) e são responsáveis por compilar a informação correspondente a cada um dos módulos, procedente ainda de outros departamentos na casa-mãe, como o desenvolvimento pré-clínico, clínico, farmacêutico, produção, etc. Os departamentos de Regulatory Affairs locais podem ter a seu cargo a verificação final da documentação dos dossiês em termos de cumprimento de requisitos locais aplicáveis, a preparação da documentação para submissão no formato requerido pelas Autoridades locais ou apenas a preparação do módulo 1, com especial enfoque na preparação dos textos no idioma local (labelling), a qual se reveste de grande importância para a conclusão célere e bem sucedida do procedimento.

O departamento de Regulatory Affairs Europe é também responsável por gerar e compilar a documentação de suporte necessária às alterações aos termos das AIM em função da informação recebida por parte de outros departamentos na casa-mãe e ainda de preparar as renovações.

Tanto no caso das alterações e como também das renovações, os departamentos de Regulatory Affairs locais desempenham mais uma vez um papel de coordenação e articulação com as Autoridades locais essencial para o bom desenrolar das actividades regulamentares.

É naturalmente evidente o destaque e maior importância do departamento de Regulatory Affairs local sempre que se trate de procedimentos nacionais. Dada evolução dos procedimentos europeus nos últimos anos, a grande maioria dos medicamentos é agora registada através de procedimentos europeus. No entanto, existem ainda muitos medicamentos no mercado europeu cujas AIM foram obtidas por via de procedimentos nacionais em cada um dos EM. Contudo, também nestes casos a geração e compilação de informação científica e regulamentar é feita de forma centralizada na casa-mãe, no departamento de Regulatory Affairs Europe. É, no entanto, mais relevante o papel do departamento de Regulatory Affairs local, tendo em conta as especificidades locais dos EM.

Desde o final dos anos 90, com o desenvolvimento e consolidação dos procedimentos europeus houve nas organizações um movimento de centralização de estruturas, no sentido agilizar a preparação dos os procedimentos europeus, criando centros especializados para lidar com toda a documentação e com capacidade de resposta adequada à dimensão da empresa, assegurando também em muitos casos o cumprimento das necessidades regulamentares a nível local. No meio deste movimento houve, de certa forma, uma perda de dimensão, autonomia e poder de decisão estratégica dos departamentos de Regulatory Affairs locais, que continuam no entanto a representar um elemento chave na articulação das decisões estratégicas de negócio do Management local com o Regulatory Affairs Europe.

6. Conclusão

O desenvolvimento de um novo medicamento pode levar mais de uma década a concretizar-se, desde a síntese de uma nova substância activa até à sua comercialização. Ao longo do seu desenvolvimento é extremamente importante o contributo do departamento de assuntos regulamentares, nomeadamente, pelo profundo conhecimento que tem dos procedimentos, quer a nível nacional, quer a nível europeu.

Uma boa estratégia regulamentar permite à empresa organizar e compilar da forma mais adequada a documentação necessária para conseguir uma autorização de introdução no mercado no mais curto espaço de tempo, evitando deficiências no processo que possam comprometer ou atrasar a avaliação do pedido ou mesmo inviabilizá-lo.

O sucesso de comercialização de um medicamento contribui de forma significativa para o sucesso de uma organização e começa a delinear-se alguns anos antes com base na estratégia regulamentar que é definida.

Em síntese, a estratégia regulamentar é determinante para o posicionamento competitivo e estratégico dos medicamentos no mercado e, conseqüentemente, para o desenvolvimento das empresas.

7. Referências

Law, Marc. "History of Food and Drug Regulation in the United States". EH. Net Encyclopedia, edited by Robert Whaples. October 11, 2004.

URL <http://eh.net/encyclopedia/article/Law.Food.and.Drug.Regulation>

Ana Reis, Ana Macedo. Como Nascem Novos Medicamentos. Edições Sílabo, Maio 2010.

<http://europa.eu>

<http://www.ema.europa.eu>

www.infarmed.pt

www.hma.org

8. Anexos

- Anexo A – Procedimento Centralizado
- Anexo B – Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado
- Anexo C - Deliberação n.º 85/CD/2010 - Instruções aos requerentes relativas à fase nacional de pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) dos medicamentos submetidos pelo procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado em que Portugal actua como Estado Membro Envolvido
- Anexo D - Estratégia de Registo - Tomada de decisão acerca do procedimento a seguir

Calendário padrão para avaliação de um pedido de AIM por procedimento centralizado:

DAY ACTION

1	Start of the procedure
80	Receipt of the Assessment Report(s) or critique from Rapporteur and Co-Rapporteur(s) by CHMP members and EMEA. EMEA sends Rapporteur and Co-Rapporteur Assessment Report/critique 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 CHMP.
100	Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from Members of the CHMP (incl. peer reviewers).
115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from Rapporteur and Co-Rapporteur, as discussed with the peer reviewers, by CHMP members and EMEA.
120	CHMP 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. Clock stop. At the latest by Day 120, adoption by CHMP of request for GMP/GLP/GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).
121	* Submission of the responses, including revised summary of product characteristics labelling and package leaflet texts in English, and restart of the clock.

After receipt of the responses, the CHMP will adopt a timetable for the evaluation of the responses. In general the following standard timetable will apply:

DAY ACTION

150	Joint response Assessment Report from Rapporteur and Co-Rapporteur received by 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 CHMP. Where applicable, inspection to be carried out. EMEA/QRD sub-group meeting for the review of English product Information with participation of the applicant (optional).
170	Deadline for comments from CHMP Members to be sent to Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP Members.
180	CHMP discussion and decision on the need for adoption of a list of "outstanding issues" and/or an oral explanation by the applicant. If an oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation. Submission of final inspection report to EMEA, Rapporteur and Co-Rapporteur by the inspections team (at the latest by Day 180).
181	Restart the clock and oral explanation (if needed).
181 a 210	Final draft of English summary of product characteristics, labelling and package leaflet sent by applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP members.
210	By 210 Adoption of CHMP Opinion + CHMP Assessment Report (and timetable for the provision of product information translations)

After adoption of a CHMP opinion, the preparation of the annexes to the Commission Decision is carried out in accordance with the following timetable:

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, labelling and package leaflet in the 20 languages, taking account comments received from Member States by Day 229.
237	By 237 Transmission of Opinion and Annexes in all EU languages to applicant, Commission, and Members of the Standing Committee, and Norway and Iceland.
246	By 246 Applicant provides EMEA with one final full colour 'worst-case' mock-up of outer and inner packaging for each pharmaceutical form.

Procedimento de RM		Procedimento Descentralizado	
MRP (dossier novo)	Tempo (dias)	Tempo (dias)	DCP
Submissão Nacional 1.º Registo UE	-210	-90	Discussão do requerente com o EMR. Alocação do número de procedimento. Criação no CTS.
	-134	-14	Submissão do dossier ao EMR e aos EMEs. Validação do pedido.
	-120	0	EMR dá início ao procedimento
	-50	70	EMR envia o Relatório de Avaliação Preliminar (incluindo comentários ao RCM, FI e rotulagem) aos EMEs e ao requerente
	-20	100	EMEs enviam os seus comentários ao EMR, EMEs e requerente.
	-15	105	Consulta entre EMR, EMEs e requerente. Se não for atingido consenso, o EMR pára o relógio para permitir ao requerente completar o dossier e responder às questões.
			O requerente pode enviar o seu projecto de resposta ao EMR e acordar a data para submissão da resposta final com o EMR. O requerente envia o documento com a resposta final para o EMR e os EMEs num período de 3 meses, que pode ser estendido por mais 3 meses.
			O EMR reinicia o procedimento após recepção de uma resposta válida ou após expirar o prazo acordado no período de paragem do relógio, se não tiver sido recebida uma resposta.
			O EMR envia a sua proposta de RA, RCM, FI e rotulagem aos EMEs e ao requerente.
	O EMR dá início ao procedimento.	0	120
	25	145	Os EMEs enviam os comentários ao EMR, outros EMEs e requerente.
	30	150	O EMR pode encerrar o procedimento se for atingido o consenso. → Fase Nacional
Os EMEs enviam os seus comentários para o EMR e o requerente.	50	170	
Tempo indeterminado	Paragem de relógio		
O requerente envia o documento de resposta aos EMEs e EMR.	60	180	Se o consenso não for atingido ao dia 150, o EMR deve comunicar os pontos relevantes da avaliação ao requerente, receber esclarecimentos adicionais, preparar um relatório resumido e enviá-lo aos EMEs e ao requerente
O EMR circula a sua avaliação dos documentos de resposta dos EMEs.	68	188	
Os EMEs enviam os seus comentários adicionais ao EMR e requerente. Pode ser organizada uma reunião para discussão das divergências entre os dias 73 e 80.	75	195	Pode ser organizada uma reunião - BOS (Break-Out Session) nas instalações da EMA com os EM envolvidos para atingir consenso nos pontos de discórdia.
Os EMEs enviam os comentários restantes ao EMR e ao requerente.	85	205	
	88	208	O EMR consulta os EMEs e o requerente para discutir os restantes comentários apontados.
	89	209	
Os EMEs notificam o EMR e o requerente da posição final. Se o consenso for atingido, o EMR encerra o procedimento. Se não a decisão deve ser enviada ao secretariado do CMD na EMA e os pontos de discórdia submetidos pelo(s) EME(s) são enviados pelo EMR ao CMD(h) para análise nos 7 dias seguintes.	90	210	Encerramento do procedimento, incluindo aprovação do RA pelos EMEs, RCM, FI e Rotulagem, ou envio para referência pelo grupo de Coordenação. Se o consenso não for atingido sobre o RA do EMR, os pontos de discórdia serão remetidos ao grupo de Coordenação para resolução. → Fase Nacional
O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.	95	215	O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.
Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	120	240	Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.
Para procedimentos submetidos ao CMD(h): Se o consenso é atingido ao nível do CMD(h), o RMS encerra o procedimento. Se não, o EMR remete o assunto para o CHMP para arbitragem.	150	270	Posição final adoptada pelo Grupo de Coordenação com referência ao CHMP para arbitragem em caso de desacordo não resolvido.
O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.	155	275	O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.
Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	180	300	Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.

Sem paragens de relógio:

Em dias

	PRM	PDC
Sem recurso ao CMD(h)	330	240
Com recurso ao CMD(h)	390	300

Procedimento de RM		Procedimento Descentralizado		
MRP (AIM já existente)	Tempo (dias)	Tempo (dias)	DCP	
O requerente solicita ao EMR a actualização do Relatório de Avaliação (RA) e alocar o número de procedimento.	-90	-90	Discussão do requerente com o EMR. Alocação do número de procedimento. Criação no CTS.	
O requerente submete o dossier ao(s) EME. O EMR circula o RA, incluindo RCM, FI e rotulagem ao(s) EME. Validação do pedido no(s) EME.	-14	-14	Submissão do dossier ao EMR e aos EMEs. Validação do pedido.	
O EMR dá início ao procedimento.	0	0	EMR dá início ao procedimento	Fase de Avaliação I
Os EMEs enviam os seus comentários para o EMR e o requerente.	50	50		
Tempo indeterminado	Paragem de relógio	60		
O requerente envia o documento de resposta aos EMEs e EMR.	60	61		
O EMR circula a sua avaliação dos documentos de resposta dos EMEs.	68	69		
	69	70	EMR envia o Relatório de Avaliação Preliminar (incluindo comentários ao RCM, FI e rotulagem) aos EMEs e ao requerente	PrAR
Os EMEs enviam os seus comentários adicionais ao EMR e requerente. Pode ser organizada uma reunião para discussão das divergências entre os dia 73 e 80.	75	76		
Os EMEs enviam os comentários restantes ao EMR e ao requerente.	85	86		
Os EMEs notificam o EMR e o requerente da posição final. Se o consenso for atingido, o EMR encerra o procedimento. Se não a decisão deve ser enviada ao secretariado do CMD na EMA) e os pontos de discórdia submetidos pelo(s) EME(s) são enviados pelo EMR ao CMD(h) para análise nos 7 dias seguintes.	90	91	EMEs enviam os seus comentários ao EMR, EMEs e requerente.	
O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.	95	96		
	104	105	Consulta entre EMR, EMEs e requerente. Se não for atingido consenso, o EMR pára o relógio para permitir ao requerente completar o dossier e responder às questões.	
	105	105	O requerente pode enviar o seu projecto de resposta ao EMR e acordar a data para submissão da resposta final com o EMR. O requerente envia o documento com a resposta final para o EMR e os EMEs num período de 3 meses, que pode ser estendido por mais 3 meses.	Paragem de relógio
	106	106	O EMR reinicia o procedimento após recepção de uma resposta válida ou após expirar o prazo acordado no período de paragem do relógio, se não tiver sido recebida uma resposta.	
Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	120	120	O EMR envia a sua proposta de RA, RCM, FI e rotulagem aos EMEs e ao requerente.	DAR Fase de Avaliação II
	145	145	Os EMEs enviam os comentários ao EMR, outros EMEs e requerente.	
Para procedimentos submetidos ao CMD(h): Se o consenso é atingido ao nível do CMD(h), o RMS encerra o procedimento. Se não, o EMR remete o assunto para o CHMP para arbitragem.	150	150	O EMR pode encerrar o procedimento se for atingido o consenso.	→ Fase Nacional
O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.	155	155		
Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	180	180	Se o consenso não for atingido ao dia 150, o EMR deve comunicar os pontos relevantes da avaliação ao requerente, receber esclarecimentos adicionais, preparar um relatório resumido e enviá-lo aos EMEs e ao requerente.	
		195	Pode ser organizada uma reunião - BOS (Break-Out Session) nas instalações da EMA com os EM envolvidos para atingir consenso nos pontos de discórdia.	
		209	O EMR consulta os EMEs e o requerente para discutir os restantes comentários apontados.	
		210	Encerramento do procedimento, incluindo aprovação do RA pelos EMEs, RCM, FI e Rotulagem, ou envio para referência pelo grupo de Coordenação. Se o consenso não for atingido sobre o RA do EMR, os pontos de discórdia serão remetidos ao grupo de Coordenação para resolução.	→ Fase Nacional
		215	O requerente envia traduções nacionais de elevada qualidade do RCM, FI e rot aos EMEs e EMR.	
		240	Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	
		270	Posição final adoptada pelo Grupo de Coordenação com referência ao CHMP para arbitragem em caso de desacordo não resolvido.	
		300	Concessão das Autorizações de Introdução no Mercado pelos EMEs, em função da qualidade das traduções.	

Sem paragens de relógio:

	PRM	PDC
Sem recurso ao CMD(h)	120	240
Com recurso ao CMD(h)	180	300

Em dias

Anexo à Deliberação n.º 85/CD/2010

Instruções aos requerentes relativas à fase nacional de pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) dos medicamentos submetidos pelo procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado em que Portugal actua como Estado Membro Envolvido

I - Apresentação das traduções nacionais da informação do medicamento após a finalização do procedimento europeu

1 - Em conformidade com as orientações constantes do documento "Best Practice Guide for Decentralised and Mutual Recognition Procedures" do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado, o requerente da AIM deve apresentar as traduções dos textos finais do RCM, do FI e da rotulagem no prazo de 5 dias, após a finalização do procedimento.

2 - De forma a agilizar a conclusão do procedimento, aquando da apresentação das traduções da informação do medicamento, o requerente deve também apresentar a seguinte informação:

a) Formulário actualizado (versão realçada e limpa) com todas as alterações decorridas ao longo do procedimento, incluindo a composição qualitativa e quantitativa completa do medicamento e, se aplicável, qualquer revestimento ou a tinta de impressão. Caso a substância activa se encontre numa forma distinta, deve ser devidamente identificada a sua correspondência na substância activa base;

b) Indicação das apresentações para as quais pretende a atribuição do número de registo nacional, para cada uma das dosagens e tipo de acondicionamento.

Considera-se válida a submissão dos documentos necessários para iniciar a fase nacional do procedimento, quando os pontos 1 e 2 descritos nesta secção se encontram cumpridos.

II - Alteração do futuro titular de AIM durante a fase nacional do procedimento

1 – Na fase nacional do procedimento, o pedido de alteração do futuro titular de AIM apenas é aceite no momento da submissão dos documentos referidos na secção anterior relativos a esse medicamento.

2 – O pedido a que se refere o número anterior deve ser instruído com os seguintes elementos:

a) Declaração, do Futuro Titular da AIM, de cedência do pedido de AIM ao novo futuro titular;

b) Anexo 5.3 – Prova de que o futuro titular de AIM está sediado no Espaço Económico Europeu (EEE);

c) Anexo 5.5 – Curriculum Vitae (CV) do Responsável de Farmacovigilância do futuro Titular de AIM;

d) Anexo 5.19 – Lista de nomes (fantasia) propostos para o medicamento e dos seus futuros titulares de AIM nos Estados membros envolvidos (EME);

e) Sub-Módulo 1.8.1 - Sistema de Farmacovigilância;

f) Sub-Módulo 1.8.2 - Plano de gestão de risco ou justificação para a sua ausência.

3 – A alteração do nome do medicamento resultante da alteração do futuro titular de AIM apenas será autorizada nos casos em que o nome é constituído pela Denominação Comum Internacional seguida do nome do titular da AIM (DCI + Nome do titular de AIM).

4 - Caso o nome do medicamento seja constituído por um nome de fantasia ou marca, este manter-se-á tal como aprovado à data de finalização da Fase Europeia do procedimento.

III - Processos duplicados de empresas relacionadas

1 - O requerente deve fornecer um contacto único para a submissão simultânea das traduções da informação do medicamento e de toda a documentação inerente à finalização dos processos duplicados, de forma a operacionalizar a revisão dos textos e a emissão dos certificados de AIM.

2 - A emissão dos certificados de AIM de processos duplicados deverá ocorrer de forma simultânea, de forma a rentabilizar os recursos envolvidos.

IV - Critérios de qualidade na tradução dos textos finais do resumo das características do medicamento (RCM), do folheto informativo (FI) e da rotulagem

1 - Em conformidade com as orientações constantes do documento "Best Practice Guide for Decentralised and Mutual Recognition Procedures", o requerente da AIM deve submeter as traduções dos textos finais do RCM, do FI e da rotulagem com elevado grau de qualidade.

2 - Para garantia da qualidade das traduções da informação do medicamento, o requerente deve verificar os aspectos fundamentais e assegurar a sua conformidade, designadamente a tradução integral dos textos em português e a sua redacção de forma clara e a contextualizada tendo em conta o público-alvo.

3 – Os aspectos referidos no número anterior são avaliados através dos seguintes critérios:

a) Conformidade da tradução;

b) Utilização de modelo QRD;

c) Formatação;

d) Utilização de terminologia científica adequada.

a) Conformidade da tradução

4 - O requerente deve assegurar que a tradução é fiel à versão final dos textos do RCM, do FI e da rotulagem aprovados na conclusão da fase europeia do procedimento, evitando a

omissão e ou a inclusão de frases ou parágrafos nas traduções da informação do medicamento. Esta situação deriva, em regra, da não actualização das traduções decorrentes de alterações ao RCM, ao FI e à rotulagem, ocorridas durante a Fase Europeia do procedimento.

b) Utilização de modelo QRD

5 - O requerente deve assegurar que, na tradução dos textos do RCM, do FI e da rotulagem, é utilizada a última versão aprovada do modelo QRD e seus anexos¹.

6 - Para os fins referidos no número anterior, o requerente não deve utilizar títulos, subtítulos e frases padrão nas diversas secções nos documentos do RCM, do FI e da rotulagem que não correspondam aos aprovados e constantes no modelo QRD em vigor e seus anexos².

c) Formatação

7 - O requerente deve assegurar que a formatação dos textos (tipo e tamanho de letra, parágrafos, tabulações, cabeçalho e rodapé, etc.) do RCM, do FI e da rotulagem se encontra de acordo com o disposto na Circular Informativa n.º 094/CA, de 24 de Agosto de 20053, evitando a utilização de formatação desadequada.

d) Utilização de terminologia científica adequada

8 - Os termos científicos utilizados na tradução dos textos do RCM, do FI e da rotulagem devem ser cuidadosamente verificados. Assim sendo, o requerente deve utilizar terminologia científica adequada, observando designadamente as seguintes regras:

a) Em todas as secções onde seja feita referência a formas farmacêuticas deverão ser utilizados os termos padrão de acordo com o EDQM (última versão de Standard Terms – Farmacopeia Europeia);

b) A informação da secção “4.8 Efeitos indesejáveis” do RCM deve obedecer à terminologia MedDRA (disponível no Anexo II do modelo QRD);

c) No que se refere às substâncias activas, deverão ser sempre utilizadas as denominações em português de acordo com a Farmacopeia Portuguesa, sempre que aplicável;

d) Em todas as secções onde seja feita referência a vias de administração e acondicionamentos primários devem ser utilizados os termos padrão de acordo com o EDQM (última versão de Standard Terms – Farmacopeia Europeia);

e) No que se refere aos excipientes, devem ser sempre utilizadas as denominações em português de acordo com a Farmacopeia Portuguesa sempre que aplicável⁴;

f) o requerente deve assegurar que a inclusão do Sistema Braille na rotulagem de medicamentos se encontra de acordo com o disposto na Deliberação nº 169/CD/2009, de 9 Dezembro 2009⁵.

V - Classificação da tradução

1 – Em obediência ao disposto nos números anteriores, o INFARMED, I.P. classifica a tradução da informação do medicamento como “conforme” ou “não conforme”.

2 – É classificada como “conforme” a tradução que, cumulativamente, cumpra integralmente os critérios referidos nos n.ºs 4 a 7 e nas alíneas a), b) e c) do n.º 8 da secção IV e apresente, no máximo, 5 desvios, não repetidos, ao conjunto dos critérios referidos nas alíneas d), e) e f) do n.º 8, da secção IV.

3 – Após verificação da tradução do RCM, do FI e da rotulagem, e caso a mesma seja classificada como “conforme”, o INFARMED, I.P. procede à inclusão de alterações destacadas, que comunica ao requerente.

4 – Após a comunicação referida no número anterior, o requerente deve aceitar as alterações destacadas pelo INFARMED, I.P. ou justificar a sua não aceitação, e remeter ao INFARMED, I.P. a versão final dos textos do RCM, do FI e da rotulagem.

5 – É classificada como “não conforme” a tradução relativamente à qual se verifica o não cumprimento dos critérios referidos nos n.ºs 4 a 7 e nas alíneas a), b) e c) do n.º 8 da secção IV ou que apresentem mais de 5 desvios ao conjunto dos critérios referidos nas alíneas d), e) e f) do n.º 8 da secção IV.

6 – O INFARMED, I.P. devolve ao requerente, no prazo de 10 dias após a sua submissão, a tradução dos textos finais do RCM, do FI e da rotulagem classificada como “não conforme”.

7 – O INFARMED, I.P. avalia as traduções do RCM, do FI e da rotulagem como um conjunto, e devolve a totalidade dos documentos submetidos se a tradução de algum deles for classificada como “não conforme” por não cumprimento dos critérios de qualidade referidos nos números anteriores.

VI - Suspensão da contagem do prazo da fase nacional

1 - A contagem do prazo da fase nacional de finalização do procedimento de AIM suspende-se até à data da apresentação de tradução “conforme” do RCM, do FI e da rotulagem, e sempre que o requerente for convidado a suprir as falhas detectadas.

2 - No caso de não ser recebida qualquer resposta no prazo de 10 dias, o INFARMED, I.P. reserva-se o direito de efectuar comentários e propostas de melhoria aos textos apresentados.

VII - Declaração de extinção, por deserção, de procedimentos relativos a pedidos AIM, em virtude de não apresentação das traduções da informação do medicamento ou ausência de resposta ao INFARMED I.P. por um período superior a 6 meses

1 – Ao abrigo do disposto no Código do Procedimento Administrativo, o INFARMED, I.P. declara a extinção, por deserção, dos procedimentos relativos a pedidos de AIM que se encontram nas seguintes situações:

a) O requerente não submete as traduções dos textos finais de RCM, FI e Rotulagem e demais documentação necessária referida na secção I, no prazo de seis meses após finalização do procedimento no Estado Membro de Referência (EMR);

b) O requerente não responde aos comentários do INFARMED, I.P. sobre as traduções da informação do medicamento.

¹ Disponível em <http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrđ/qrđtemplate.htm>

² A título exemplificativo e, de acordo com última versão aprovada do modelo QRD e seus anexos:

- a secção 4.6 do RCM deverá ser: "4.6 Gravidez e aleitamento" em vez de: "4.6 Gravidez e amamentação";
- na secção "6.5 Natureza e conteúdo do recipiente" do RCM, em vez da frase "Podem não ser comercializados todos os tamanhos de embalagem" deverá ser utilizada a frase padrão QRD "É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações".

³ Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/21027.PDF>

⁴ A título exemplificativo: - utilizar a denominação "lactose mono-hidratada" em vez de "lactose monohidrato".

⁵ Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/NORMA_ORIENTADORA_BRILLE/0169_DMD_Brille.PDF

Documento disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/delibq_85_CD_2010.pdf

Anexo D - Estratégia de Registo
Tomada de decisão acerca do procedimento a seguir

