



COLÉGIO DA ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado

A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão

Filipa Alexandra Mendes Ponciano

Carteira profissional n.º 15046; Sócio da OF n.º L-10354

junho 2013

Índice

Índice	2
Nota introdutória	3
Introdução	4
Autorização de Introdução no Mercado e os tipos de registos Europeus	6
Base legal dos pedidos de AIM	11
Conceitos:	12
1. Medicamento Genérico	12
2. Proteção de Dados e Patentes	13
3. Bioequivalência	15
O dossier de AIM – O impacto do Profissional de AR	18
Modulo 1 – Requisitos gerais para submissão de um pedido de AIM	20
Modulo 2, 4 e 5	25
Modulo 3	25
Influência dos Assuntos Regulamentares: comunicação com as restantes áreas	28
Fabricantes de substância ativa	29
Departamento Médico (DMED)	29
Departamento de Patentes e Proteção Industrial (DPI)	29
Departamento de Marketing e Vendas (DMK)	30
Departamento de Desenvolvimento Farmacêutico (I&D)	30
Unidade(s) Fabril(s)	31
Autoridades Competentes	31
Empresas terceiras e/ou de prestação de serviços	31
Conclusões e considerações finais	33
Glossário	35
Referências Bibliográficas	37
ANEXO I	38
ANEXO II	43

Nota introdutória

Quando tomei a decisão de me candidatar ao título de especialista em assuntos regulamentares comecei imediatamente a pensar em temas para este trabalho. Se a ideia inicial passava por abordar um tema atual, um desafio dos assuntos regulamentares dos dias de hoje, após alguma reflexão pensei que seria de todo mais importante que me focasse no objetivo principal do profissional de assuntos regulamentares (AR) – o dossier de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Neste âmbito, gostaria no entanto de me focar na minha realidade profissional, tantas vezes diferente da realidade portuguesa da maioria dos meus colegas desta área, tendo em conta o impacto e contacto privilegiado que o Departamento de Registos e Assuntos Regulamentares (DREG) da empresa onde trabalho tem nas diferentes valências que contribuem para o nascimento do produto, como sejam as áreas de I&D, Departamento Médico e Unidades Fabris, entre outras.

Assim, pareceu-me importante não só abordar as questões regulamentares nacionais e europeias do dossier de AIM, mas também o papel relevante desempenhado pelos assuntos regulamentares no processo de desenvolvimento e *scale-up* do produto acabado e, conseqüente constituição da documentação para registo, enquadrados no estado da arte.

Este trabalho, tendo por base a minha experiência profissional, pretende focar-se particularmente no desenvolvimento e submissão de medicamentos genéricos com o objetivo máximo de assegurar a qualidade e segurança dos mesmos num “ambiente” altamente competitivo e onde a estratégia regulamentar assume um papel preponderante de forma a permitir a mais rápida entrada no mercado dos medicamentos genéricos, quando findo o período de proteção de dados.

Introdução

“Declare the past, diagnose the present, foretell the future.” - Hippocrates

A definição de medicamento é feita pela Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro (alterada pela Diretiva 2004/27/CE de 31 de março¹). Esta Diretiva foi transposta para a legislação Portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, recentemente atualizado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro (de ora em diante referido como “Estatuto do Medicamento”) e define medicamento como *“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 ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*

Num mercado tão regulado como é o do medicamento, a profissão do profissional de AR é relativamente recente e nasce da necessidade dos governos de proteger a saúde pública controlando a segurança e eficácia dos medicamentos. O registo dos medicamentos assenta na avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia antes da entrada no mercado.

A história foi, infelizmente, profícua em incidentes relacionados com o medicamento criando a necessidade de haver um controlo no uso dos medicamentos. No decorrer do século XX ocorreram dois incidentes graves relacionados com o uso de medicamentos que mudaram de forma indelével a maneira como o controlo da segurança e comprovação da eficácia dos medicamentos antes da sua entrada no mercado é feito hoje em dia – Sulfanilamida e Talidomida.

O elixir de sulfanilamida começou a ser usado nos Estados Unidos da América em 1937 para o tratamento de infeções causadas por *Streptococcus*. O seu uso ficou ligado a inúmeras mortes, inclusive em crianças, devido ao facto de um dos solventes empregados no seu fabrico ser uma substância com propriedades anticoagulantes (dietilenoglicol) e extremamente tóxica. Na altura já estavam descritos os efeitos nefastos do dietilenoglicol, pelo que as consequências do uso do elixir de sulfanilamida poderiam ter sido evitadas se se tivessem realizado alguns estudos antes da sua comercialização; no entanto não existia nenhuma obrigatoriedade legislativa à data que controlasse o uso dos medicamentos antes de iniciar a sua comercialização.

¹ E de ora em diante referida apenas como Diretiva 2001/83/CE

A talidomida foi introduzida na Europa, como sedativo e antiemético utilizado durante a gravidez, em 1957. O seu uso durante a gravidez foi relacionado com malformações congénitas nas crianças e focomélia tendo o seu uso sido suspenso após estes relatos e dado origem a que os países fossem forçados a introduzir medidas na sua legislação para o controlo e monitorização dos medicamentos. Nos Estados Unidos da América, que tinham feito um elevado esforço para fomentar medidas de controlo mais apertado da segurança e eficácia dos medicamentos após o caso da sulfanilamida, a talidomida não chegou a entrar no mercado americano.

Em Portugal também houve um incidente relacionado com o uso de medicamentos que originou a criação da primeira legislação nesta área – Decreto n.º 41448 de dezembro de 1957 – com a ocorrência, no Fundão, de algumas mortes na sequência de um excipiente adicionado a um medicamento injetável de estreptomicina e penicilina. Neste Decreto estava definida a necessidade de se obter uma autorização do medicamento antes da sua entrada no mercado cuja responsabilidade era da Direção Geral de Saúde.

De forma a harmonizar as ações de controlo efetuadas individual e separadamente pelas Autoridades locais de cada país e a também minimizar os custos das empresas no registo na Europa de novos medicamentos, foi criada em 1995 a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Médicos (EMA) pelo Regulamento 2309/93, cuja designação foi posteriormente alterada para apenas Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2004 pela Diretiva 726/2004. A principal responsabilidade da EMA é a proteção e promoção da saúde humana e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário.

Em Portugal, a primeira entidade responsável pelo controlo e inspeção de medicamentos foi criada em 1926 através da publicação do Decreto n.º 11:447 no Diário do Governo n.º 227 de 12 de outubro que promulgava a reorganização dos Serviços de Saúde Pública criando a Inspeção do Exercício Farmacêutico. Com a adesão à Comunidade Europeia foi necessário transpor para a legislação Portuguesa as normativas Comunitárias, sendo nesta sequência que foi criado o primeiro estatuto do medicamento em 1991 pelo Decreto-Lei n.º 72/91. Em 1993 foi fundada a atual Autoridade competente por regular e aprovar os medicamentos e produtos de saúde; o Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. através do Decreto-Lei n.º 353/93.

Autorização de Introdução no Mercado e os tipos de registos Europeus

Qualquer medicamento antes de entrar no mercado Europeu tem que dispor de uma Autorização de Introdução no Mercado atribuída por um qualquer Estado-membro².

Na Europa, o conceito de AIM nasce em janeiro de 1965 com a publicação da Diretiva 65/65/CE que define a estrutura básica da avaliação e concessão de AIM (definindo no Artigo 3º que “*Nenhuma especialidade farmacêutica pode ser colocada no mercado de um Estado-membro sem que uma autorização tenha sido previamente concedida pela autoridade competente deste Estado-membro.*”), assim como introduz conceitos e a estrutura Folheto Informativo (FI). É considerada a base da legislação Europeia do medicamento.

Para a obtenção de uma AIM, as autoridades nacionais (Infarmed ou Autoridades Competentes de cada uma dos Estados Membros) ou Europeias (EMA) devem assentar a sua avaliação exclusivamente em critérios científicos e objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento em questão, tendo como propósito essencial a proteção da saúde pública, independentemente de quaisquer considerações de carácter económico ou outro.

Cada AIM tem associada (aprovada) um titular, o Titular da AIM, que deverá obrigatoriamente ser uma empresa, pessoa singular ou firma estabelecida dentro da Comunidade Europeia, incluindo o *Espaço Económico Europeu* (EEA), que atua como representante legal e responsável pela mesma.

As AIMs obtidas na Comunidade têm a validade de 5 anos, ao fim dos quais deverão ser renovadas. Esta renovação é normalmente válida por um período ilimitado a menos que a Autoridade Competente entenda que, por motivos de farmacovigilância, seja necessária uma nova renovação ao fim de 5 anos adicionais.

No contexto europeu, existem 4 tipos de procedimentos para obtenção da AIM:

1. Procedimento Centralizado (PC)
2. Procedimento Descentralizado (DCP)

² Todos os países pertencentes ao Espaço Económico Europeu, acrescido de Liechtenstein, Noruega e Islândia.

3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRP)

4. Procedimento Nacional (NP)

Procedimento Centralizado

Introduzido pelo Regulamento 2309/93, o procedimento centralizado tornou-se obrigatório para alguns medicamentos em 2004 com a publicação do Regulamento n.º 726/2004 de 31 de março, atendendo às particularidades dos mesmos e listadas mais abaixo.

No procedimento centralizado, os titulares/requerentes submetem à EMA um pedido de AIM que é avaliado por um Comité que é responsável pela emissão dos pareceres da Agência relativos àquele medicamento (Comité dos Medicamentos para Uso Humano, Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário, Comité dos Medicamentos Órfãos, Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, Comité Pediátrico ou Comité para as Terapias Avançadas). Quando uma AIM é aprovada através deste tipo de procedimento significa que a mesma é válida em todos os países da União Europeia.

De acordo com o regulamento os produtos elegíveis para aprovação por este procedimento são:

Procedimento centralizado mandatário nos seguintes casos:

1. Medicamentos de biotecnologia (tecnologia do ADN recombinante, expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariontes e eucariontes incluindo células mamíferas transformadas, métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais);
2. Medicamentos veterinários, destinados a serem utilizados sobretudo como potenciadores de rendimento a fim de promover o crescimento dos animais tratados ou aumentar a sua produtividade;
3. Medicamentos para uso humano que contenham uma substância ativa nova que, à data de entrada em vigor do regulamento, não estava autorizada na Comunidade, e cuja indicação terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes patologias:
 - síndrome de imunodeficiência adquirida,
 - neoplasias,
 - doenças neurodegenerativas,
 - diabetes,

(com efeitos a partir de 20 de maio de 2008)

- doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias,
- doenças virais.

4. Medicamentos órfãos.

Procedimento centralizado opcional e sujeito a aprovação pela Comissão Europeia nos seguintes casos:

5. Medicamentos que contenham uma substância ativa nova que, até à data de entrada em vigor do regulamento, não estava autorizada na Comunidade; e que constituam uma inovação significativa no plano terapêutico, científico ou técnico, ou que a concessão de uma autorização em conformidade com o presente regulamento apresenta interesse para os doentes ou a saúde animal, a nível comunitário;
6. Medicamentos veterinários imunológicos destinados a doenças animais sujeitas a medidas comunitárias de profilaxia;
7. Medicamentos genéricos de um medicamento de referência autorizado pela Comunidade podem ser autorizados pelas autoridades competentes dos Estados-Membros em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE e com a Diretiva 2001/82/CE.

Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo

Tendo em conta a cooperação que se pretende entre as autoridades do medicamento europeias, os procedimentos descentralizado e de reconhecimento mútuo assentam no pressuposto de que a avaliação de um medicamento feita por qualquer um dos estados membros é válida e reconhecida por outro Estado-membro.

Assim, caso um titular ou empresas pertencentes ao mesmo grupo ou casa-mãe pretenda obter uma AIM num determinado medicamento num Estado-membro e já existam para o mesmo produto uma AIM obtida noutra país da Comunidade, a avaliação feita por primeiro Estado-membro poderá ser reconhecida pelo outro.

De salientar que, durante o ciclo do medicamento, as AIMs obtidas através destes procedimentos funcionam juntas, isto é, são renovadas conjuntamente e as alterações que sejam efetuadas posteriormente têm que ser submetidas às Autoridades de todos os Estados membros envolvidos.

1. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

Este procedimento foi introduzido na legislação pela Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 e prevê que para seja iniciado um MRP é necessário que o medicamento já tenha uma AIM válida num Estado-membro.

Assim, a partir de janeiro de 1998, e sempre que exista um medicamento aprovado num Estado-membro, para que o mesmo seja aprovado noutro Estado-membro, um pedido de Reconhecimento Mútuo deverá ser iniciado. Neste procedimento, o(s) Estado(s) Membro(s) Envolvido(s) (EME) (aquele(s) onde se pretende obter uma nova AIM) baseia-se numa AIM nacional já concedida noutro país da Comunidade. Após a conclusão do procedimento, uma nova AIM é obtida nos EMEs.

2. Procedimento Descentralizado

Este procedimento foi introduzido na legislação pela Diretiva 2004/27/CE de 31 de março de 2004 e difere do MRP pois não há obrigatoriedade de já existir uma AIM aprovada num Estado-membro.

Este tipo de procedimento apresenta consideráveis vantagens em relação ao procedimento centralizado, uma vez que o requerente pode escolher quais os Estados membros nos quais pretende obter a AIM. Várias cópias do dossier de AIM são submetidas em simultâneo às várias Autoridades Competentes dos países em questão. O dossier é depois avaliado pelos Estados membros, existindo uma Autoridade que funciona como Estado Membro de Referência (EMR), que coordena o processo de avaliação entre os vários Estados. No final do procedimento, caso haja uma decisão positiva, obtém-se uma AIM nacional em todos os países envolvidos.

Procedimento Nacional

O procedimento nacional consiste na obtenção de uma AIM em apenas um Estado-membro. Este procedimento é limitado (desde 1 de janeiro de 1998) a medicamentos para os quais se queira obter uma AIM para posterior submissão de um MRP ou para medicamentos que se pretende que sejam apenas aprovados num Estado-membro.

As AIMs nacionais são aprovadas pelas Autoridades Competentes de cada país (Infarmed no caso da AIM ser em Portugal). Caso um mesmo titular ou requerente pertença à mesma empresa-mãe ou grupo de empresas ou a empresas suas licenciadas e referente a medicamentos com a mesma

composição quantitativa e qualitativa em substância(s) ativa(s) e a mesma forma farmacêutica, pretenda obter uma AIM em vários Estados membros, um dos procedimentos Europeus descritos acima deverá ser utilizado, não podendo haver recurso ao uso do procedimento nacional.

Base legal dos pedidos de AIM

Existem vários tipos de pedidos de AIM consoante o tipo de medicamento. Os requisitos legais e procedimentos de registo são definidos pela Diretiva 2001/83/CE e no Regulamento (EC) n.º 726/2004. A Diretiva foi transposta para a legislação Portuguesa pelo Estatuto do Medicamento.

Resumidamente, de acordo com a Diretiva 2001/83/EC, os pedidos de AIM podem ser feitos ao abrigo de:

- artigo 8(3) – Medicamentos inovadores/novas substâncias ativas onde o requerente está obrigado à apresentação de documentação farmacêutica, pré-clínica (toxicológica e farmacológica) e de ensaios clínicos.
- **artigo 10(1) – Medicamentos genéricos**
- Artigo 10a diz respeito a submissões com base num uso clínico bem estabelecido suportado por dados bibliográficos de moléculas que já tenham um uso comprovado na Comunidade há, pelo menos, 10 anos
- Artigo 10b diz respeito a novas associações fixas de moléculas já aprovadas para uso separadamente
- Artigo 10c diz respeito a submissões por consentimento informado, onde um determinado titular de AIM concede a outro o uso da documentação farmacêutica, pré-clínica e clínica constantes num dossier *parent*
- artigo 10(3) – Medicamentos híbridos aplicável em casos onde a bioequivalência com o medicamento de referência não é possível de ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou quando há alterações significativas à substância ativa, isto é que afetam o perfil de segurança e eficácia, em relação ao medicamento de referência, pelo que estudos clínicos e pré-clínicos apropriados terão que ser fornecidos aquando do pedido de AIM
- artigo 10(4) – Medicamentos biossimilares
- artigo 16a – Medicamentos tradicionais à base de plantas

Como referido anteriormente, o âmbito deste trabalho incide principalmente na preparação da submissão de AIM de medicamentos genéricos. Para tal, e antes de serem abordadas com maior detalhe as bases para a constituição do dossier de AIM deste tipo de medicamentos, importa

contextualizar alguns conceitos importantes. De acordo com o Artigo 3º do Estatuto do Medicamento:

«Medicamento de referência», medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;

«Medicamento essencialmente similar», o medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados;

«Medicamento genérico», medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados

Conceitos:

1. Medicamento Genérico

Vários foram os fatores que convergiram no fomento do aparecimento dos medicamentos genéricos; as razões económicas, que ainda hoje são o grande motor de estímulo desta indústria, foi o principal fator. No entanto, alterações nos direitos de patente sobre os medicamentos e no regulamento de produção, também funcionaram como motor do aparecimento dos medicamentos genéricos.

Os medicamentos genéricos surgiram na década de 60, nos Estados Unidos da América, por incentivo do Governo. Todavia a regulamentação relativa às especificidades que o seu registo deveria obedecer surgiu apenas 2 décadas mais tarde.

Em Portugal foi o Decreto-Lei n.º 81/90 de 12 de março que veio regulamentar o setor, embora relativamente tarde em comparação com outros países. Decorridas mais de duas décadas desde a introdução dos medicamentos genéricos em Portugal, sendo que durante a primeira década o mercado de genéricos em Portugal era marginal, a quota de mercado tem subido de forma sustentada e com maior ênfase para os últimos 5 anos muito devido a pressões de preço e incentivos governamentais. Em março de 2013 a quota de mercado dos medicamentos genéricos em

Portugal no mercado global de medicamentos atingia os 27,1% em volume tendo registado um aumento de 5,4% nos últimos 3 anos³.

De acordo com o artigo 10(1) da Diretiva 2001/83/EC, o requerente não necessita de apresentar resultados de estudos pré-clínicos e clínicos se conseguir demonstrar que o medicamento é genérico de um medicamento de referência que tenha sido aprovado com base num dossier completo (de acordo com o artigo 6 da Diretiva) há pelo menos 8 anos. A submissão de um medicamento genérico basear-se-á na documentação pré-clínica e clínica do dossier de referência não podendo, no entanto, entrar no mercado até que tenham decorrido pelo menos 10 ou 11 anos da data de aprovação do medicamento de referência → conceito de proteção de dados / exclusividade.

2. Proteção de Dados e Patentes

A proteção de dados e as patentes nascem como forma de proteger e permitir o retorno do investimento feito pelas empresas inovadoras no processo de investigação e desenvolvimento de novas moléculas. Embora estes dois conceitos não sejam sobreponíveis, no âmbito dos medicamentos genéricos estão relacionados uma vez que ambos limitam a entrada no mercado deste tipo de medicamentos.

As patentes protegem a propriedade intelectual das inovações e a sua duração na Europa é de 20 anos. Adicionalmente este período pode ser prolongado por mais 5 anos através da obtenção de um Certificado Complementar de Proteção (CCP). As patentes são utilizadas para proteger um produto, processo, formas farmacêuticas, diferentes utilizações terapêuticas, materiais de embalagem, ou seja tudo o que esteja relacionado com o medicamento e que seja cumulativamente novo, inventivo e que tenha aplicação industrial (os 3 requisitos de patenteabilidade).

A proteção de dados foi inicialmente estabelecida em 1987 para compensar as lacunas de proteção de alguns países e que pretende impedir que as Autoridades Competentes aceitem novos pedidos de AIM de medicamentos genéricos antes de expirado esse período. Pretende-se que, durante um período de tempo definido, estas moléculas “inovadoras” usufruam de um estatuto de exclusividade

³ Dados recolhidos do relatório de “Monitorização do Mercado de Medicamentos em Ambulatório; março 2013 - Gabinete de Estudos e Projetos do INFARMED I.P. (29 de abril de 2013)”

de dados e de mercado protegendo a informação pré-clínica e clínica que deram origem. De salientar no entanto que a exclusividade de dados não protege a investigação científica feita que se encontra protegida por patentes específicas.

A Diretiva 2004/27/CE de 31 de março introduz novas regras no que diz respeito ao período a partir do qual as empresas que submetam medicamentos genéricos podem fazer referência e basear-se na documentação completa do medicamento “original”, quer na altura da submissão, da obtenção de AIM ou da colocação no mercado. De acordo com esta Diretiva, um medicamento genérico apenas pode ser submetido após 8 anos decorridos da data de AIM do medicamento de referência → exclusividade de dados. No entanto apenas 10 anos após a AIM do medicamento de referência o medicamento genérico pode entrar no mercado → exclusividade de mercado. Estes períodos de proteção são aplicáveis independentemente do tipo de registo pelo qual o medicamento de referência foi aprovado.

Os dez anos de exclusividade de mercado podem ser estendidos por mais 1 ano caso o medicamento de referência tenha conseguido uma autorização, durante os 8 anos de exclusividade de dados, para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, durante a avaliação científica anterior à sua autorização, sejam consideradas portadoras de um benefício clínico importante relativamente às terapias existentes.

Abaixo apresenta-se um resumo esquemático destes períodos de proteção de dados:

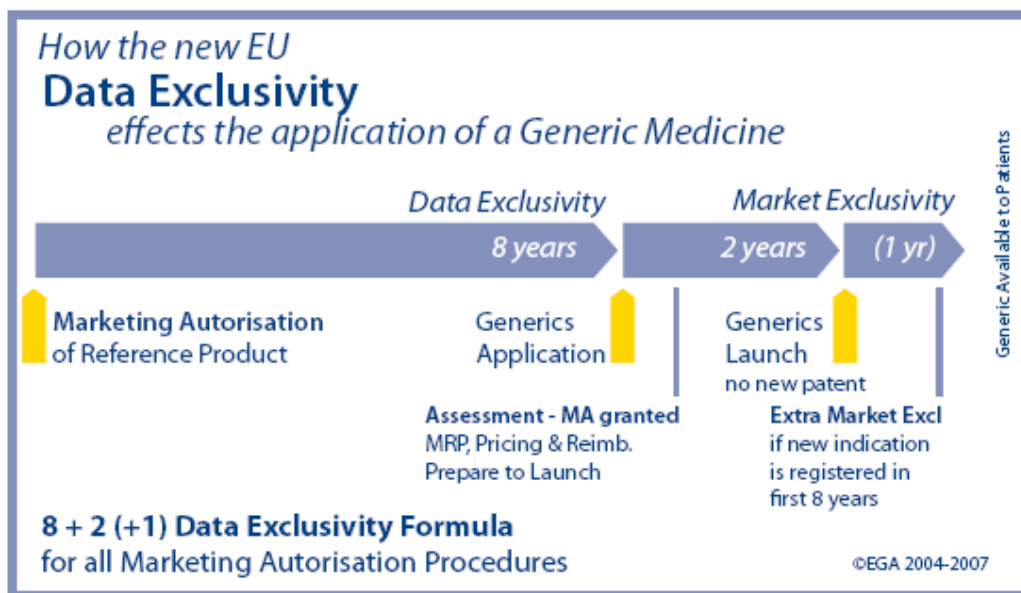


Figura 2: Conceito de proteção de dados (exclusividade de dados e de mercado). Fonte: *site* da Associação Europeia de Medicamentos Genéricos (EGA)

Adicionalmente, no caso de medicamentos de referência cujo pedido de AIM tenha sido submetido antes da data de transposição da Diretiva, ou seja, antes de 30 de outubro de 2005 a proteção de dados varia em função do país onde a primeira submissão do medicamento de referência foi feita, da seguinte forma:

- 10 anos para AIMS concedidas pela Bélgica, Alemanha, França, Itália, Holanda, Suécia, Reino Unido e Luxemburgo;
- 6 anos para AIMS concedidas pela Áustria, Dinamarca, Finlândia, Irlanda, Portugal, Espanha, Grécia, Polónia, República Checa, Hungria, Lituânia, Letónia, Eslovénia, Eslováquia, Malta, Estónia, Chipre, Bulgária, Roménia e também Noruega, Liechtenstein e Islândia;
- 10 anos para AIMS concedidas através de procedimento centralizado.

3. Bioequivalência

De acordo com a legislação em vigor, para a submissão de um pedido de AIM de um medicamento genérico, são necessários estudos de bioequivalência com o medicamento de referência. Estes estudos permitem demonstrar a equivalência em termos biofarmacêuticos entre o medicamento genérico e o medicamento de referência para a permitir a correlação aos estudos pré-clínicos e clínicos feitos pelo medicamento inovador. Falando em termos gerais, os estudos de bioequivalência permitem, pois, a inferência da segurança e eficácia da substituição do medicamento de referência pelo medicamento genérico.

Para pedidos de AIM submetidos na Europa a bioequivalência deverá ser sempre demonstrada com um medicamento de referência comercializado na Comunidade Europeia, sendo que os estudos efetuados na Comunidade deverão estar de acordo com a Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril que estabelece as regras respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. De acordo com a Diretiva; *“Os princípios base reconhecidos para a execução de ensaios clínicos no ser humano assentam na proteção dos direitos do Homem e na dignidade do ser humano...”*. Embora tenham que ser realizados com o

medicamento de referência comercializado na Comunidade Europeia, os estudos clínicos (de bioequivalência ou outros) podem ser realizados fora da União, no entanto caso se destinem a ser utilizados para suportar um pedido de AIM na Comunidade devem seguir os normativos estabelecidos na Diretiva 2001/83/CE e o seguimento das Boas Práticas Clínicas deve ser assegurado.

A *Guideline* da Bioequivalência (Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) estabelece e define normas para os estudos propriamente ditos como sejam o seu desenho, o número e características dos indivíduos necessários, a dimensão mínima dos lotes a usar, entre outros. Para que um determinado medicamento teste seja considerado bioequivalente em relação ao medicamento de referência, considerando os parâmetros avaliados e definidos pela *Guideline*, o rácio entre os dois medicamentos deverá estar compreendido no intervalo de aceitação de 80,00 – 125,00% (com um intervalo de confiança de 90%).

A *Guideline*, embora aborde também outras formas farmacêuticas, a sua aplicabilidade é para formas farmacêuticas orais de libertação imediata (comprimidos, cápsulas e suspensões orais), assim como apenas aplicável para substâncias ativas químicas (os medicamentos biossimilares e formas orais de libertação modificada têm *guidelines* específicas).

As situações onde estes estudos podem ser dispensados também são referidas na *Guideline*, nomeadamente:

- Dosagens diferentes, onde a bioequivalência já foi demonstrada para uma das dosagens. Nestes casos devem observar-se cumulativamente as seguintes situações: 1) mesmo processo de fabrico, 2) composição qualitativa das diferentes dosagens deverá ser a mesma; 3) composição quantitativa deverá ser isométrica entre dosagens (com exceção dos excipientes constituintes das cápsulas, agentes corantes ou aromatizantes).

A equivalência das diferentes dosagens deve ser devidamente comprovada *in vitro* para as restantes dosagens, cujas especificidades também se encontram devidamente descritas na *guideline*.

- Soluções orais, formas aquosas em que a concentração da substância ativa em solução é a mesma do medicamento de referência, e que não hajam excipientes que interfiram com o trânsito gastrointestinal.

Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado - A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão

- Preparações parentéricas, caso não existam excipientes que reajam com a substância ativa na formulação ou que a sua quantidade seja similar à do medicamento de referência.

- Gases para inalação.

O dossier de AIM – O impacto do Profissional de AR

A constituição do dossier de AIM tem uma forma definida e obedece a inúmeros requisitos regulamentares.

Hoje em dia, o suporte de um pedido de AIM, ou seja a documentação necessária à submissão, rege-se por normativos internacionais e uniformizados a uma escala global. Esta uniformização foi criada pela necessidade de reduzir os custos em saúde, pela tentativa de minimizar o aumento brutal dos custos associados a atividades de I&D, e para ir ao encontro das expectativas do público no sentido da diminuição do *gap* entre países no acesso a novas e inovadoras terapêuticas. Com o evoluir dos tempos e a globalização das empresas farmacêuticas a existência de requisitos nacionais muitos díspares e específicos, nomeadamente no que dizia respeito aos ensaios necessários e também à documentação necessária para suporte à obtenção de uma AIM, tornavam muito moroso e dispendioso todo o processo nas diferentes regiões, condicionando o acesso aos medicamentos pelas populações.

O conceito de harmonização nesta área iniciou-se na década de 1980, por intervenção da Comunidade Europeia que se direcionava para a formação de um mercado Comunitário no que dizia respeito aos medicamentos. Nessa altura iniciaram-se discussões entre a União Europeia, o Japão e os Estados Unidos da América de forma a ser pensada a melhor maneira de harmonização. Foi em 1989 que se iniciou a materialização deste “projeto”, na *Conference of Drug Regulatory Authorities* promovida pela OMS em Paris, com o nascimento, mais tarde, em abril de 1990 em Bruxelas, da *International Conference on Harmonization (ICH)*. Os 3 pilares de ação do ICH focam-se nos 3 critérios primordiais na base da aprovação de novos medicamentos – Segurança, Qualidade e Eficácia.

A estrutura do dossier de registo tem hoje em dia um formato específico – o CTD, Dossier Técnico Comum, do Inglês *Common Technical Document* e a “variante eletrónica” eCTD para submissões eletrónicas, altamente recomendáveis / obrigatórias na maioria dos países da União Europeia.

O CTD nasceu, pelo ICH, como forma de aglomerar num único documento (ou conjunto de documentos) os 3 pilares referidos acima – Segurança, Qualidade e Eficácia. Através deste modelo harmonizado pretende-se que a informação seja apresentada de forma clara e transparente para facilitar a revisão dos dados principais, facilitando a tarefa do(s) perito(s) que a avaliam. Este

formato é oficialmente aceite nas chamadas regiões ICH (Europa, Japão e Estados Unidos da América) e na maioria das restantes, havendo hoje em dia um esforço por parte do ICH de uniformizar procedimentos noutras regiões (não-ICH).

O formato do CTD (dossier de AIM) surgiu em novembro de 2000, tendo sido posteriormente alterado em setembro 2005. Este formato aplica-se a todos os tipos de pedido de AIM, alterações aos termos da AIM, novos *Drug Master File* (DMF) e respostas a pedidos de elementos, independentemente do procedimento, e a todos os tipos de Medicamentos de Uso Humano. A sua utilização tornou-se obrigatória em novas submissões a partir de julho de 2003, sendo que em Portugal (e na maioria das Autoridades Competentes dos Estados Membros) esse prazo foi posteriormente alargado até 1 de novembro 2003.

O CTD está organizado em 5 Módulos, sendo que o Módulo 1 é administrativo e, portanto, os documentos que nele constam variam em função do país onde a submissão é feita. A estrutura do CTD encontra-se discriminada no Anexo I:

- Módulo 1 – Informação administrativa, regional e nacional
- Módulo 2 – Sumário geral de qualidade, sumário e avaliação crítica pré-clínica e sumário e avaliação crítica clínica
- Módulo 3 – Documentação química, farmacêutica e biológica
- Módulo 4 – Relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento
- Módulo 5 – Relatórios dos ensaios clínicos

Na constituição do dossier de AIM, é necessário terem-se em conta as *Guidelines* Comunitárias relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos publicadas no *site* da EMA. Mais uma vez a estrutura harmonizada pelo ICH fornece um suporte muito útil para o requerente/titular no processo de constituição.

Do ponto de vista do profissional de AR, os módulos 1 e 3 (e algumas secções do módulo 2) são os módulos que apresentam desafios mais complexos em termos regulamentares e em termos de conhecimentos técnicos que se espera deste profissional. Como perito da qualidade, é na constituição desta documentação, de acordo com as diretrizes definidas na legislação, que o profissional de AR assume o papel mais interventivo; sendo que nos módulos 4 e 5 o papel do

profissional de AR é mais o de garantir que a informação proveniente do Departamento Médico, principalmente, é completa e necessária para o cumprimento dos requisitos “de estrutura” do CTD.

Modulo 1 – Requisitos gerais para submissão de um pedido de AIM

O pedido de AIM em Portugal é feito através de um requerimento, redigido em Português ou Inglês (ou ambas), e dirigido ao presidente do Conselho Diretivo do Infarmed onde consta (segundo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, recentemente atualizado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro):

- nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado-membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, exceto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado-membro;
- nome proposto para o medicamento;
- número de volumes que constituem o processo.

Hoje em dia, na perspetiva do profissional de AR as secções do Módulo 1, de acordo com o indicado no Anexo I, que requerem maior “atenção regulamentar” e onde existem mais requisitos regulamentares são as apresentadas abaixo. De salientar que não se pretende exaustivamente falar sobre a constituição do módulo 1 mas referir os pontos mais importantes/relevantes.

- Requisitos na escolha do nome
- Textos propostos – RCM, FI e rotulagem
- Testes de legibilidade
- Informação em Braille
- Relatório de avaliação do impacto ambiental (ERA – *Environmental Risk Assessment*)
- Planos de Gestão de Risco (PGR)

Requisitos na escolha do nome

De acordo com a legislação (Diretiva 2001/83/CE e a *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralized procedure*; Londres, 11 de dezembro 2007, CHMP/328/98, Revision 5), o nome do medicamento obedece a determinadas regras; deverá ser um nome de fantasia (que não possa ser confundível com o nome comum) ou constituído pela Denominação Comum Internacional (DCI) seguida de uma marca ou nome do titular da AIM. Por razões de segurança, o nome do medicamento não pode ser passível de ser confundido com o de outro medicamento aprovado, ter conotação terapêutica ou relativas à sua composição (ver anexo II para árvore decisora para a aceitabilidade dos nomes para procedimentos centralizados).

Nos procedimentos centralizados, o nome proposto para o medicamento deverá ser o mesmo em todos os Estados Membros. Particularmente quando nos referimos a medicamentos genéricos, isto poderá limitar um pouco a aplicabilidade deste tipo de procedimento uma vez que, muitas das vezes estas empresas não pretendem comercializar os seus produtos em todos os países, optando por uma estratégia de licenciamento a empresas locais.

Nos restantes procedimentos de registo Europeus, e sempre que se pretenda uma AIM genérica de um medicamento aprovado por procedimento centralizado, o nome fantasia proposto deverá ser igual em todos os EME.

Em Portugal, o Infarmed definiu a sua “própria” Norma Orientadora para Aceitação de Nomes de Medicamentos (Deliberação 144/CD/2012 de 8 de novembro) que regula e impõe regras para a definição dos nomes.

Textos propostos – RCM, FI e Rotulagem – secção 1.3.1 do módulo 1 (ver Anexo I)

Parte fundamental de um dossier de AIM, estes documentos descrevem a informação relevante, e não confidencial relativa ao medicamento de forma a serem disponibilizadas aos profissionais de saúde (RCM) e população em geral (FI e rotulagem). A informação constante destes documentos contribui para o uso correto e seguro do medicamento.

O formato, a estrutura e a informação necessária de constarem do RCM, FI e Rotulagem estão devidamente definidos na legislação Europeia e no Estatuto do Medicamento. O formato QRD (*Quality Review of Documents*) é o formato que deverá ser seguido para as submissões na Europa, independentemente do tipo do procedimento e base legal do pedido. No caso dos medicamentos

genéricos, o conteúdo do RCM deverá ser consistente com a informação constante no RCM do medicamento de referência, salvaguardando possíveis indicações ou usos protegidos por patente. Da mesma forma, o FI deverá ser consistente com a informação do RCM no que diz respeito ao conteúdo científico, sendo aceitáveis algumas diferenças nomeadamente em consequência dos resultados obtidos através do teste de legibilidade.

Além da informação científica, as informações de qualidade relacionadas com o medicamento em questão também são parte integrante dos textos a propor, nomeadamente informação relativa ao aspeto do medicamento, prazo de validade, condições de conservação e informações relevantes relativas aos excipientes. A este respeito existem também *Guidelines* que definem a informação relativa aos excipientes que devem constar dos textos propostos às Autoridades, nomeadamente na rotulagem, e aqueles sobre os quais, pelas suas características de segurança, requerem chamadas de atenção específicas no RCM e FI relativas à sua presença no medicamento [*in Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use, July 2003* (Eudralex 3BC7A)]. A Diretiva 2001/83/CE estabelece ainda que todos os excipientes presentes em formulações para administração parentérica, oftálmica ou tópica, devem constar da rotulagem.

Os textos propostos com o dossier de AIM podem sofrer alterações durante o procedimento de avaliação pelas Autoridades em consequência das avaliações dos peritos, por alterações aos textos do medicamento de referência (no caso de medicamentos genéricos, híbridos ou biossimilares), ou por alterações ao formato QRD. Regulamentarmente, e sempre que se justifique, inclusive no âmbito de uma alteração após a concessão da AIM e que tenha impacto nos textos, a atualização dos mesmos para o formato QRD em vigor é aceitável pelas Autoridades.

Testes de legibilidade – secção 1.3.4 do módulo 1 (ver Anexo I)

De acordo com o artigo 107º do Estatuto do Medicamento: *“As inscrições constantes da rotulagem e do folheto informativo são redigidas em língua portuguesa, em termos indeléveis, facilmente legíveis, claros, compreensíveis e fáceis de utilizar para o doente, devendo os requerentes da autorização ou registo proceder à realização de testes de legibilidade junto do público-alvo de doentes e refletir em cada formato do folheto informativo o resultado destes testes.”*

Os testes de legibilidade pretendem comprovar que a informação apresentada no FI é devidamente compreendida pelo doente/utilizador do medicamento. As informações nele constante devem ser facilmente legíveis, claras, compreensíveis e fáceis de utilizar pelos destinatários da informação.

Embora já fosse requisito obrigatório, definido pela legislação, a apresentação da comprovação da legibilidade dos folhetos informativos submetidos no âmbito dos pedidos de AIM via os procedimentos europeus de registo, apenas a 17 de dezembro de 2008, com a entrada em vigor da Deliberação do Infamed 232/CD/2008, passou a ser obrigatório apresentar um teste de legibilidade ao FI para as AIMs a aprovar por via nacional. Assim, todos os pedidos de AIM submetidos por via nacional após 1 de julho de 2009 têm que ser acompanhados da comprovação da legibilidade do folheto informativo proposto, sendo que a sua não apresentação determina a invalidação do processo.

Esta obrigatoriedade deu origem a uma carga regulamentar (e financeira) elevada para os titulares de AIM até porque na altura, e segundo o estabelecido pela mesma Deliberação, os titulares de todas as AIMs aprovadas entre 31/08/2006 e 30/06/2009 tiveram que apresentar testes de legibilidade até final de 2009, por intermédio de uma alteração tipo II.

Hoje em dia, o requisito regulamentar de apresentação de um teste de comprovação da legibilidade do FI, constitui mais uma obrigatoriedade que, se não devidamente acautelada com antecedência, pode atrasar o processo de submissão da AIM nacional em Portugal. Nestes casos e contrariamente ao que é aceite regulamentarmente na Europa, nos DCPs e MRPs e também em vários Estados membros, em Portugal não há possibilidade de diferir a apresentação dos estudos no decorrer do procedimento.

De salientar ainda que, em determinadas situações, a legibilidade pode ser *inferida* através de estudos de *bridging* (comparativos) caso se comprove, com resultados de testes feitos com folhetos informativos de outros medicamentos/substâncias ativas, que o mesmo FI (ou similar) já provou ser legível. Adicionalmente se a redação do folheto informativo for decorrente de uma decisão da Comissão Europeia devido a um procedimento de arbitragem para o medicamento de referência, também dispensa apresentação de teste de legibilidade.

Informação em braille – secção 1.3.6 do módulo 1 (ver Anexo I)

De acordo com o disposto no artigo 56a da Diretiva 2001/83/CE e, obviamente no Estatuto do Medicamento, o nome do medicamento, dosagem e forma farmacêutica (informação constante da secção 1 do RCM) deverá estar contido na rotulagem em linguagem braille. Adicionalmente é da responsabilidade do titular de AIM fornecer o FI em braille, caso este seja solicitado por organizações de doentes invisuais.

Os medicamentos que pelas suas características de administração, como por exemplo medicamentos injetáveis, que são de administração exclusiva por profissionais de saúde, não necessitam da inclusão de braille.

Em Portugal, a Deliberação do Infarmed n.º 141/CD/2009 de 23 de setembro define orientações relativas à identificação de um medicamento em sistema braille na rotulagem de medicamentos. De acordo com a mesma, além do nome do medicamento (apresentado em letras minúsculas) deverá constar da rotulagem do acondicionamento secundário a palavra genérico (caso se trate de um medicamento genérico). Para produtos aprovados com apenas 1 dosagem e 1 forma farmacêutica, é aceitável a sua não inclusão em braille.

Relatório de avaliação do impacto ambiental – secção 1.6.1 do módulo 1 (ver Anexo I)

Segundo o estabelecido pela Diretiva 2001/83/EC, um estudo de impacto ambiental é requisito para todos os novos pedidos de AIM através de PC, DCP, MRP e NP, e na submissão de alterações tipo II, sempre que haja um aumento da exposição ambiental ao medicamento, quer seja por intermédio da introdução de uma nova indicação ou alterações na posologia, entre outras.

A CHMP *Note for Guidance 'On Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use'* estabelece a forma de avaliar o impacto da entrada no mercado de determinado medicamento no ambiente. A sua não submissão poderá constituir uma recusa da AIM. Esta avaliação do impacto verifica qual o risco associado ao uso, armazenamento ou eliminação dos medicamentos.

Embora a Guideline refira que o ERA deva ser apresentado para todo os tipos de pedidos, existem alguns casos, nomeadamente, vitaminas, eletrólitos, aminoácidos, péptidos, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, vacinas e medicamentos à base de plantas, em que os mesmos se encontram pelas suas características, dispensados de avaliação do impacto ambiental. No caso dos medicamentos genéricos, i.e., no caso de substâncias que já têm um uso clínico bem estabelecido, não é expectável que a introdução de um novo medicamento possa dar origem a um aumento do consumo dessa substância, mas sim a uma redistribuição do consumo, pelo que pode considerar-se que não há um aumento da exposição do ambiente, não havendo aumento do risco. Nestes casos a não apresentação do ERA pode ser justificada nestes termos.

Planos de Gestão de Risco (PGR) – secção 1.8.2 do módulo 1 (ver Anexo I)

O Sistema de Gestão do Risco é um conjunto de atividades e intervenção de farmacovigilância desenhadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com um medicamento incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções.

Já introduzido na legislação de 31 de março de 2004 pela Diretiva 2004/27/EC, recentemente devido a alteração da legislação no que respeita à farmacovigilância, a apresentação de um plano de gestão de risco passou a ser obrigatório para todos os pedidos de AIM, incluindo os medicamentos genéricos, mesmo não existindo para o medicamento de referência nenhuma atividade de minimização de risco instituída. No presente momento, todas as novas AIMs deverão ser submetidas acompanhadas de um plano de gestão de risco, sendo que a sua não submissão poderá constituir motivo de invalidação do pedido.

Modulo 2, 4 e 5

Estes módulos e os requisitos necessários para a constituição de um dossier de AIM vão ser abordados em conjunto pois estão intimamente relacionados. Sendo os módulos 4 e 5 constituídos por relatórios de estudos não-clínicos e clínicos, respetivamente, o módulo 2 apresenta-se como um resumo de perito da documentação apresentada nos restantes módulos que constituem o CTD (módulos 3, 4 e 5).

No caso de medicamentos genéricos, o módulo 4 não é aplicável pois os estudos não-clínicos com a substância ativa já foram efetuados pelo medicamento de referência. Relativamente ao módulo 5, os estudos clínicos necessários neste tipo de pedidos, como já abordado acima, apenas contemplam os estudos de bioequivalência realizados.

A estrutura a que devem obedecer os resumos incluídos no módulo 2 está devidamente definida e encontra-se no Anexo I.

Modulo 3

O módulo 3, como indicado na granularidade do CTD explanada no Anexo I, corresponde ao módulo da qualidade. Neste módulo está incluída toda a informação químico-farmacêutica relativa ao medicamento e à substância ativa que dele faz parte.

Para a “construção” deste módulo há que ter em consideração todas as linhas orientadoras das *Guidelines* Comunitárias (CHMP-ICH), as *Guidelines* do CHMP, as monografias e capítulos gerais da Farmacopeia Europeia e outras aplicáveis (legislação relativa à minimização do risco de BSE, entre outras). O profissional de AR deverá ter um conhecimento técnico elevado e permanentemente atualizado das mesmas.

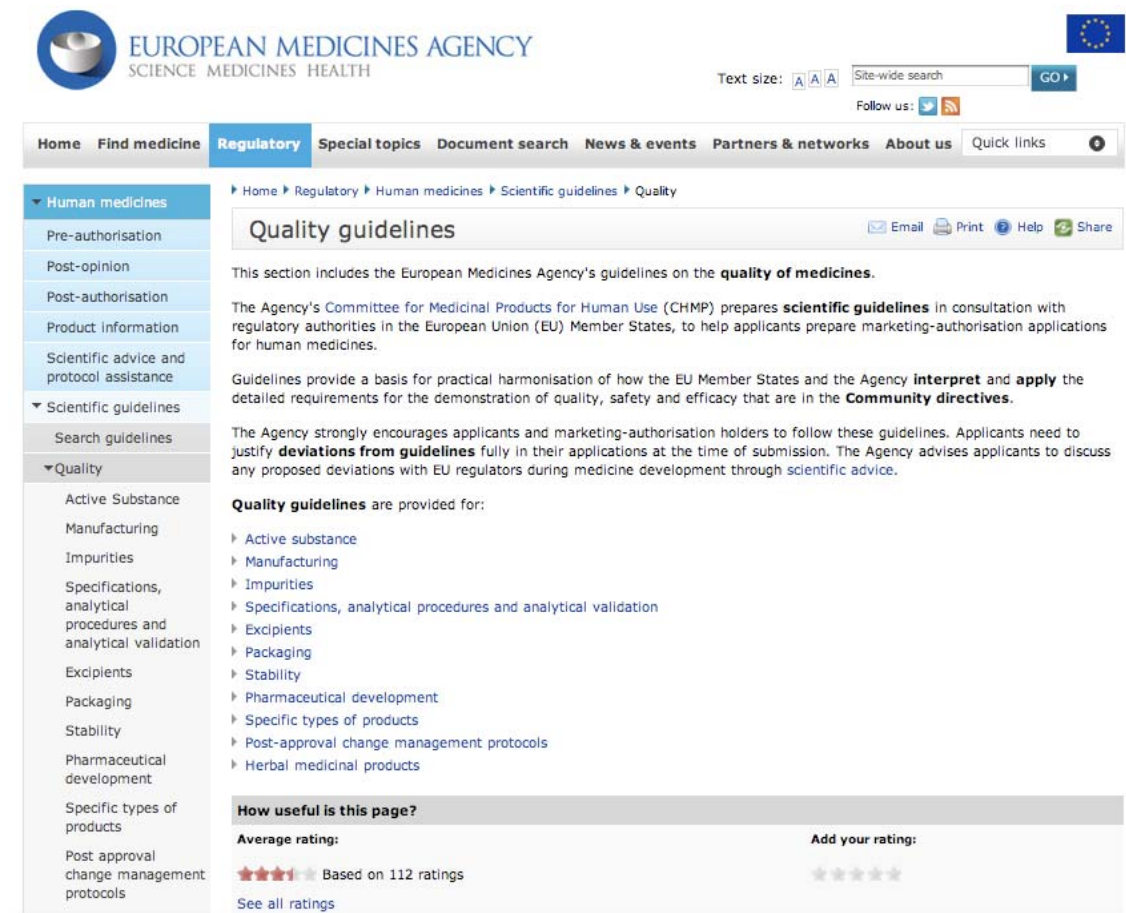


Figura 3: *Print Screen* retirado do *site* da EMA onde poderão ser encontradas as *Guidelines* relacionadas com a qualidade e que devem ser consultadas na constituição do módulo 3

A documentação relativa à substância ativa presente neste módulo contempla a informação veiculada pelo fabricante da mesma, através de um DMF (apenas a parte “aberta”, uma vez que parte “fechada” é disponibilizada diretamente à Autoridade Competente não estando disponível para acessibilidade por parte do titular de AIM) ou de um Certificado de Conformidade da

Farmacopeia Europeia. Estas secções do CTD poderão ser repetidas caso o medicamento contenha mais do que uma substância ativa.

Relativamente ao produto acabado, a informação constante do módulo referirá a composição qualitativa e quantitativa do medicamento, processo de fabrico, ensaios de qualidade efetuados, informação sobre o material de acondicionamento e dados de estabilidade que suportam o prazo de validade proposto. Os métodos analíticos descritos nas várias secções devem estar com um nível de detalhe tal que permita reprodução dos mesmos por laboratórios oficiais. Todos os ensaios devem estar validados e os resultados de validação devem ser disponibilizados.

Influência dos Assuntos Regulamentares: comunicação com as restantes áreas

As empresas farmacêuticas que dedicam a sua atividade ao desenvolvimento de novas moléculas, têm anos de pesquisa de novas substâncias químicas ou seus derivados que na maioria das vezes se mostram ao longo da investigação pouco potentes, demasiado tóxicos ou economicamente pouco viáveis. É um trabalho de pura investigação, tentativa-erro, até que se comece a deslindar alguma luz de sucesso no processo. Regulamentarmente, estas empresas necessitam desenvolver uma série de estudos *in vitro*, em modelos animais e posteriormente em humanos de forma a terem um suporte não clínico e clínico que permita a aprovação de determinado medicamento “inovador”.

No caso das empresas de medicamentos genéricos o processo é abreviado, razão pela qual os preços são mais baixos e existe um período de proteção de dados a partir do qual os medicamentos genéricos podem solicitar às Autoridades Competentes um pedido de AIM, como já foi abordado. No entanto, mesmo para os medicamentos genéricos, existem alguns anos de desenvolvimento até que esteja reunida toda a documentação regulamentarmente necessária, e já referida, à constituição do dossier de AIM pelos profissionais de AR e a submissão às Autoridades Competentes.

Para estas empresas o fator *timing* é essencial. Num mercado tão concorrencial como é o dos genéricos, ser a primeira empresa a chegar ao mercado com um novo genérico pode fazer a diferença entre ter uma quota de mercado significativa ou ser apenas “mais um” (independentemente da vertente comercial tão importante no mercado dos genéricos hoje em dia). A intervenção do profissional de AR, nomeadamente na definição da estratégia de registo, é fundamental para se obterem ganhos na constituição do dossier, mas também durante o processo de avaliação das autoridades para obtenção da AIM, mediante o contacto e relações privilegiadas que o profissional de AR pode ter com estas.

Por estes motivos, a presença do profissional de AR em grupos multidisciplinares de forma a planear as atividades a desenvolver e a otimizar recursos e custos é de extrema importância. Dentro da estrutura da empresa, e outras, enunciam-se abaixo as áreas que fazem parte de uma forma ou de outra no processo de preparação do dossier de AIM, com as quais o DREG interage em parcerias acrescentando valor para a preparação (e submissão) do dossier de AIM.

Fabricantes de substância ativa

Numa ótica de uma empresa de medicamentos genéricos, recorrem-se normalmente a fabricantes de substância ativa com a qual se está a desenvolver a formulação final. São vários fatores que acrescentam à escolha comercial do fabricante; na perspetiva do profissional de AR interessa perceber se o fabricante tem disponível (e válido) um certificado de Boas Práticas de Fabrico (BPF) e se foi emitido por uma Autoridade Competente da União Europeia ou por uma Autoridade de países onde se encontra em vigor o MRA (*Mutual Recognition Agreement*: Austrália, Canadá, Japão, Suíça e Nova Zelândia) de forma a dar cumprimento à documentação necessária ao módulo 1 (anexo 5.22 do formulário do pedido – ver Anexo I). A existência de um DMF em formato CTD é também um requisito obrigatório para a constituição do dossier de AIM, assim como a garantia de que a versão mais recente está submetida na Agência na qual se pretende submeter o pedido. Por estes motivos o contacto com o fabricante de substância ativa pelo profissional de AR é feito desde cedo de forma certificar-se de que não há entraves à submissão do pedido de AIM.

Departamento Médico (DMED)

Na perspetiva de uma empresa de medicamentos genéricos, a interação do DREG com o Departamento Médico assume particular importância na fase de preparação do(s) estudo(s) de bioequivalência. O profissional de AR colabora com o DMED na elaboração do protocolo do(s) estudo(s) em concordância com os estabelecidos pelas *Guidelines* (ICH e EMA) e na definição do medicamento de referência e dosagem(s) a usar no(s) estudo(s) de bioequivalência, assim como as condições, de acordo com o definido pela legislação, para os perfis de dissolução indispensáveis à definição do lote de produto acabado a usar como biolote e no suporte das outras dosagens do medicamento passíveis de isenção de apresentação de estudos de bioequivalência (ver acima secção de bioequivalência).

No âmbito do módulo 1, o DMED colabora com o profissional de AR na elaboração do PGR, do RCM e mantém atualizado o sistema de farmacovigilância, de acordo com a legislação em vigor, como referido na secção 1.8.1 do módulo 1 do pedido de AIM submetido às Autoridades.

Departamento de Patentes e Proteção Industrial (DPI)

A importância deste departamento na indústria farmacêutica em geral é de extrema importância de forma a proteger a informação científica inovadora que venha a ser desenvolvida. No caso particular

da Indústria de medicamentos genéricos, a interação do Departamento de Patentes e Proteção Industrial com o DREG inicia-se cedo, pois a avaliação das patentes existentes para determinado produto condicionam a estratégia de registo a ser seguida. Adicionalmente, o envolvimento do DPI na pesquisa de patentes de indicação que, por estarem protegidas em determinados países, condicionem o RCM a propor, assim como na existência de CCPs para determinadas substâncias e a sua comunicação com o DREG é extremamente importante para impedir possíveis litígios com as empresas detentoras dessas patentes aquando da comercialização do produto.

Departamento de Marketing e Vendas (DMK)

Numa fase mais tardia do desenvolvimento do produto (pré-registo e/ou pré-AIM), o DMK entra em parceria com DREG na escolha do nome para o medicamento a registar. Aqui, o profissional de AR, tendo conhecimento das normativas relativamente à aceitação dos nomes definidas na legislação e pelo Infarmed, poderá exercer um papel decisor na escolha do nome a registo que eventualmente trará menores probabilidades de ser rejeitado.

Em Portugal, e neste âmbito, é importante ressaltar que em alguns casos a aceitação dos nomes é muitas vezes feita de forma subjetiva, mesmo que existam normas definidas como já referido anteriormente. Neste contexto a parceria do DMK com DREG poderá trazer vantagens no sentido em que poderá contribuir para uma maior celeridade, com menores “entraves” à aprovação da AIM.

Posteriormente e, numa fase mais final, quando a AIM está em vias de aprovação, o DMK colabora com o DREG na verificação e aprovação dos materiais promocionais.

Departamento de Desenvolvimento Farmacêutico (DF)

A atividade do profissional de AR junto do DF é, juntamente com a colaboração com o DMED e unidades fabris, a mais importante e relevante no sentido da preparação do processo de AIM.

O profissional de AR é a pessoa mais preparada para dar resposta a questões relacionadas com a documentação necessária para constituição do módulo 3. A documentação gerada pela área de DF servirá de suporte ao fabrico industrial do medicamento e posteriormente à documentação a gerar para constituição do dossier de AIM.

Como agente privilegiado junto das Autoridades, o profissional de AR tem o conhecimento de quais as perguntas “padrão” por parte das Autoridades antecipando a documentação na altura inicial. Questões relacionadas com o polimorfismo e dimensão de partícula da substância ativa e a sua influência no produto acabado, estudos de fotoestabilidade como suporte às condições de conservação, justificação dos limites definidos para as impurezas em linha com as *Guidelines*, são algumas questões que são (quase sempre) questionadas no âmbito dos pedidos de elementos durante a avaliação dos pedidos de AIM, pelo que acautelando as mesmas no processo de preparação do dossier de AIM poderá contribuir para a diminuição das questões por parte das Autoridades, acelerando a avaliação e aprovação da AIM.

Unidade(s) Fabril(s)

Após o desenvolvimento à escala laboratorial do medicamento, é necessário iniciar-se o *scaling-up* para dimensões industriais. Nesta fase, diretamente acompanhada pela I&D, o DREG servirá de suporte de forma a ser gerada a documentação necessária relativa a validação de processo de fabrico, certificados analíticos e os estudos de estabilidade para suportar o prazo de validade do medicamento a registar (ver Anexo I).

Autoridades Competentes

O profissional de AR funciona como representante da empresa junto das Autoridades Competentes, tendo uma posição privilegiada no contacto com as mesmas. As boas relações estabelecidas entre o profissional de AR e os gestores das áreas nas Autoridades são um fator preponderante na resolução de questões e problemas que naturalmente surgem durante a avaliação do pedido de AIM.

Adicionalmente, cabe ao profissional de AR submeter às Autoridades (nacionais ou EMA) pedidos de aconselhamento regulamentar e/ou científico de forma a esclarecer dúvidas que surgem durante o desenvolvimento do medicamento ou aquando da definição da estratégia de registo.

Empresas terceiras e/ou de prestação de serviços

Hoje em dia, e em consequência do crescente aumento de requisitos, nomeadamente administrativos (testes de legibilidade, relatórios de avaliação do risco ambiental), as empresas não

têm normalmente capacidade interna de gerar toda a documentação, pelo que vêm-se obrigadas a recorrer com maior frequência a empresas de consultoria/prestação de serviços.

Neste âmbito o profissional de AR funciona como ponto de contacto entre as necessidades regulamentares da empresa e a oferta das empresas consultoras, potenciando sinergias e *know-how* regulamentar de ambas as partes.

Conclusões e considerações finais

O mercado do medicamento é, hoje em dia, um dos mercados mais regulados.

Embora a indústria farmacêutica seja uma das que mais dinheiro movimenta em termos mundiais, o processo de pesquisa, desenvolvimento, aprovação e comercialização de um determinado medicamento assume um peso financeiro enorme nestas empresas. Com a constante pressão económica das sociedades modernas, cada vez maiores desafios são presentes à indústria farmacêutica. Isto é tanto mais verdade, quando falamos de empresas de medicamentos genéricos.

Em consequência das constantes alterações regulamentares neste setor, o DREG assume um papel essencial na estrutura empresarial da indústria farmacêutica. A forma como as diferentes áreas (I&D, Departamento Médico, Departamento de Patentes e Proteção Industrial, Unidades Fabris e Departamento de Vendas e Marketing) se articulam entre si e com o DREG é fundamental na criação de sinergias muito importantes e benéficas em prol de uma maior transparência e segurança em todo o processo que envolve o desenvolvimento e aprovação do medicamento. Em virtude das constantes alterações legislativas que ocorrem nesta área, sendo o processo de aprovação da AIM cada vez mais regulado e controlado pela Autoridades, hoje em dia um profissional de AR aglomera em si várias responsabilidades no âmbito do medicamento, sendo que a abrangência de conhecimentos é fundamental. Profissionais de AR experientes e atualizados são uma grande mais-valia no sucesso das empresas no que diz respeito à colocação no mercado dos seus produtos (e na manutenção do ciclo de vida do medicamento). No esquema que abaixo se apresenta, são enumeradas as áreas de atuação do profissional de AR.



Figura 4: Competências de Profissional de AR. Fonte: *Farmacêuticos 2020 - Os desafios da próxima década*

A preparação do processo de AIM é pois cada vez mais complexo e a experiência do profissional de AR mais fundamental na articulação com as outras áreas da empresa e com as Autoridades Regulamentares responsáveis pela concessão da AIM.

De salientar que os avanços e esforços das Autoridades no sentido de uniformização, facilitam a tarefa na preparação do dossier de AIM. Adicionalmente, a disseminação de plataformas eletrónicas de submissão (CESP → *Common European Submission Platform*) pelas Autoridades Europeias facilita a tarefa do profissional de AR aquando da submissão da AIM e da veiculação da informação para as Autoridades Competentes.

Nos próximos anos esperam-se mais e maiores alterações na área dos Assuntos Regulamentares com mais responsabilidades a serem atribuídas aos Titulares de AIM quer no âmbito do cumprimento escrupuloso das Boas Práticas de Fabrico, importação de substâncias ativas, farmacovigilância, etc. Adicionalmente e levando em linha de conta as preocupações e restrições económicas e a pressão dos preços nos medicamentos, em particular nos medicamentos genéricos, será viável para a indústria farmacêutica continuar a inovar? Será viável para as empresas de genéricos continuarem a desenvolver este tipo de produtos?

Quando o *burden* regulamentar aumenta e os lucros diminuem, qual é o meio-termo?

Glossário

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – Assuntos Regulamentares

CESP – *Common Electronic Submission Platform*

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité dos Medicamentos para Uso Humano)

CTD - *Common Technical Document* (Dossier Técnico Comum)

DCI – Denominação Comum Internacional

DCP – Procedimento Descentralizado

CCP - Certificado Complementar de Proteção

DMED – Departamento Médico

DMF – *Drug Master File*

DPI – Departamento de Patentes e Proteção Industrial

DMK – Departamento de Marketing e Vendas

DF – Departamento de Desenvolvimento Farmacêutico

EGA – Associação Europeia de Medicamentos Genéricos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EME – Estado(s) Membro(s) Envolvido(s)

EMR – Estado Membro de Referência

ERA – *Environmental Risk Assessment* (Avaliação do Impacto Ambiental)

FI – Folheto Informativo

ICH – *International Conference on Harmonization* (Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos de Uso Humano)

Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado - A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão

I&D – Investigação e Desenvolvimento

MRA – *Mutual Recognition Agreement* (Acordos de Reconhecimento Mútuo)

MRP – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

NP – Procedimento Nacional

PC – Procedimento Centralizado

PGR – Planos de Gestão de Risco

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

Referências Bibliográficas

- Reis A, Macedo A, Como Nascem Novos Medicamentos. Edições Sílabo. maio 2010.
- Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro, alterada
- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, alterado
- De Aguiar AH, Martins AA, Castro F, Sérgio H, Norte J, Cruz JP, Pita JR, Garcia M, Lopes NV, Rebelo PB, Freire P, Gomes P, Simões S, Costa S, Farmacêuticos 2020 - Os desafios da próxima década. Hollyfar, Lda. novembro 2012
- *Guidelines* e normas e circulares consultadas nos *sites*:
 - <http://europa.eu>
 - <http://www.ema.europa.eu>
 - <http://www.infarmed.pt>
 - <http://www.hma.eu>
 - <http://www.ich.org>
 - <http://www.egagenerics.com>
- Volume 2B - Notice to Applicants - Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier - Common Technical Document (CTD), Edition May 2008

ANEXO I

Modulo 1: Informações Administrativas

Requerimento

1.1 Índice

1.2 Formulário do Pedido

Formulário

Anexos

5.1 – Comprovativo do pagamento da taxa

5.2 - Carta de consentimento informado do Titular de AIM do medicamento autorizado

5.3 – Prova de que o requerente está sediado no EEE

5.4 - Carta de autorização para contacto em representação do requerente/Titular de AIM

5.5 - Curriculum Vitae da Pessoa Qualificada responsável pela Farmacovigilância

5.6 - Autorização de fabrico requerida de acordo com o disposto no Artigo 40º da Diretiva 2001/83/CE (ou equivalente, fora do EEE onde o MRA ou outros acordos comunitários se encontrem em vigor)

5.7 - Justificação para mais do que um fabricante responsável pela libertação de lotes no EEE

5.8 - Fluxograma indicando todos os locais envolvidos no processo de fabrico do medicamento e substância ativa

5.9 – Declaração (ou Certificado de BPF/GMP emitido por uma Autoridade Competente do EEE, quando disponível) da Autoridade Competente que realizou a inspeção ao(s) local/locais de fabrico (datada de há menos de 3 anos)

5.10 – Carta(s) de acesso ao(s) Drug Master File(s) da substância ativa ou cópia do(s) Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia

5.11 - Declaração escrita do fabricante da substância ativa comprometendo-se a informar o requerente no caso de alteração do processo de fabrico ou das especificações

5.12 – Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia para TSE

5.13 – Consentimento(s) escrito(s) da Autoridade Competente para a libertação de OGM n meio ambiente

5.14 – Aconselhamento científico prestado pelo CHMP

5.15 – Certificado(s) de Autorização de Introdução no Mercado, de acordo com os artigos 8(j)-(L) da Diretiva 2001/83/CE no EEE

5.16 – Correspondência com a Comissão Europeia relativa e pedido(s) múltiplo(s)

5.17 – Lista dos projetos de embalagem planificados/exemplares e amostras enviadas com o pedido

- 5.18 – Cópia da Decisão da designação de Medicamento Órfão
 - 5.19 – Lista de nomes de fantasia propostos para o medicamento e dos seus Titulares de AIM dos Estados-membros envolvidos
 - 5.20 – Cópia do Certificado da EMEA para um Vaccine Antigen Master File (VAMF)
 - 5.21 - Cópia do Certificado da EMEA para um Plasma Master File (PMF)
 - 5.22 – Para cada substância ativa, declaração da pessoa qualificada do(s) Titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico indicada(s) na secção 2.5.1., e da pessoa qualificada de cada um do(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico (i.e. localizadas no EEE) indicado(s) na secção 2.5.2 nas quais a substância ativa é utilizada como matéria-prima, em como o(s) fabricante(s) da substância ativa indicado(s) em 2.5.3. funciona(m) em cumprimento das normas detalhadas das Boas Práticas de Fabrico para matéria(s)-prima(s)
- 1.3 Informação sobre o medicamento
 - 1.3.1 Resumo das Características do Medicamento, Material de Embalagem e Folheto Informativo
 - 1.3.2 Mock-up
 - 1.3.3 Specimen
 - 1.3.4 Resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes
 - 1.3.5 RCMs já aprovados noutros Estados-membros
 - 1.3.6 Braille
 - 1.4 Informações sobre os peritos
 - 1.4.1 Qualidade
 - 1.4.2 Não clínico
 - 1.4.3 Clínico
 - 1.5 Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos
 - 1.5.1 Pedido para medicamento de uso clínico bem estabelecido
 - 1.5.2 Pedido para medicamento genérico, híbrido ou biológico similar
 - 1.5.3 Exclusividade de mercado
 - 1.5.4 Pedido em circunstâncias excecionais
 - 1.5.5 AIM condicionada
 - 1.6 Avaliação do risco ambiental
 - 1.6.1 Non-OGM
 - 1.6.2 OGM
 - 1.7 Informação sobre medicamentos Órfãos
 - 1.7.1 Similaridade
 - 1.7.2 Exclusividade de mercado

1.8 Informação relativa à Farmacovigilância

1.8.1 Sistema de Farmacovigilância

1.8.2 Sistema de gestão de risco

1.9 Informação relativa aos Ensaios Clínicos

Respostas a questões

Dados adicionais

Modulo 2: Resumos

2.1 Índice

2.2 Introdução

2.3 Resumo Geral da Qualidade

2.3.A Apêncides

2.3.P Produto Acabado

2.3.S Substância Ativa

2.3.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia

2.4 Síntese não clínica

2.5 Síntese clínica

2.6 Resumo não clínico

2.6.1 Introdução

2.6.2 Resumo descritivo farmacológico

2.6.3 Resumo farmacológico em formato tabelar

2.6.4 Resumo descritivo farmacocinético

2.6.5 Resumo farmacocinético em formato tabelar

2.6.6 Resumo descritivo toxicológico

2.6.7 Resumo toxicológico em formato tabelar

2.7 Resumo clínico

2.7.1 Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos

2.7.2 Resumo dos estudos farmacológicos clínicos

2.7.3 Resumo da eficácia clínica

2.7.4 Resumo da segurança clínica

2.7.5 Referências

2.7.6 Sinopses de estudos individuais

Modulo 3: Qualidade

3.1 Índice

3.2 Conteúdo do Módulo 3

3.2.S Substância ativa

3.2.S.1 Informações Gerais

3.2.S.2 Fabrico

3.2.S.3 Caracterização

3.2.S.4 Controlo da substância ativa

3.2.S.5 Substâncias ou preparações de referência

3.2.S.6 Sistema de fecho do recipiente

3.2.S.7 Estabilidade

3.2.P Produto acabado

3.2.P.1 Descrição e composição do medicamento

3.2.P.2 Desenvolvimento farmacêutico

3.2.P.3 Fabrico

3.2.P.4 Controlo dos excipientes

3.2.P.5 Controlo do produto acabado

3.2.P.6 Substâncias ou preparações de referência

3.2.P.7 Sistema de fecho do recipiente

3.2.P.8 Estabilidade

3.2.A Apêndices

3.2.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia

3.3 Referências bibliográficas

Modulo 4: Relatórios de estudos não clínicos

4.1 Índice

4.2 Relatório dos estudos

4.2.1 Farmacologia

4.2.1.1 Farmacodinamia primária

4.2.1.2 Farmacodinamia secundária

4.2.1.3 Farmacologia de segurança

- 4.2.1.4 Interações farmacodinâmicas
- 4.2.2 Farmacocinética
 - 4.2.2.1 Relatórios sobre métodos analíticos e validação
 - 4.2.2.2 Absorção
 - 4.2.2.3 Distribuição
 - 4.2.2.4 Metabolismo
 - 4.2.2.5 Excreção
 - 4.2.2.6 Interações farmacocinéticas (não clínicas)
 - 4.2.2.7 Outros estudos farmacocinéticos
- 4.2.3 Toxicologia
 - 4.2.3.1 Toxicidade por dose única
 - 4.2.3.2 Toxicidade por dose repetida
 - 4.2.3.3 Genotoxicidade in vitro e in vivo
 - 4.2.3.4 Carcinogenicidade
 - 4.2.3.5 Toxicidade da função reprodutora e desenvolvimento
 - 4.2.3.6 Tolerância local
 - 4.2.3.7 Outros estudos de toxicidade
- 4.3 Referências bibliográficas

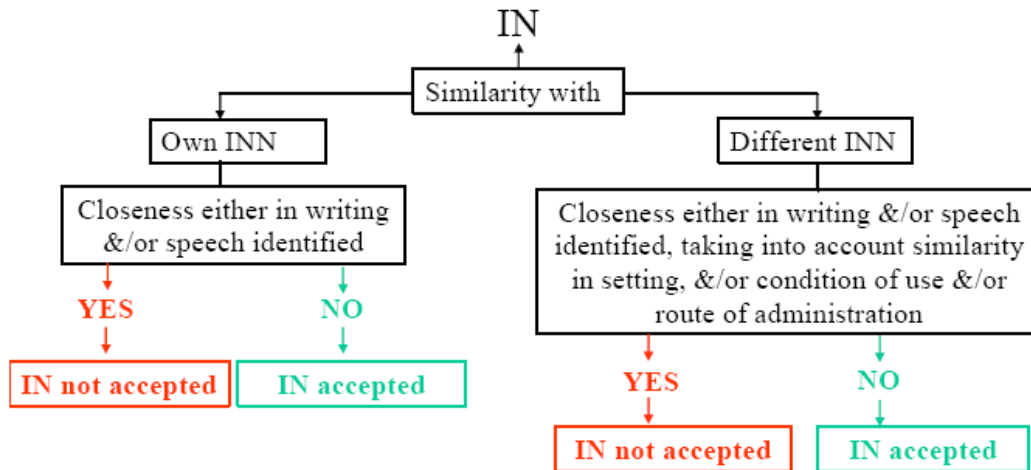
Modulo 5: Relatórios de estudos clínicos

- 5.1 Índice
- 5.2 Lista de todos os estudos clínicos
- 5.3 Relatório dos estudos clínicos
 - 5.3.1 Relatório de estudos biológicos e farmacêuticos
 - 5.3.2 Relatório de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana
 - 5.3.3 Relatório de estudos farmacocinéticos no ser humano
 - 5.3.4 Relatório de estudos farmacodinâmicos no ser humano
 - 5.3.5 Relatório de estudos de eficácia e segurança
 - 5.3.6 Relatório de experiência pós-comercialização
 - 5.3.7 Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes
- 5.4 Referências bibliográficas

ANEXO II

(retirado de CPMP/328/98, revisão 5)

PROPOSED DECISION TREE: IN similar to INN



PROPOSED DECISION TREE: IN containing INN stem(s)

