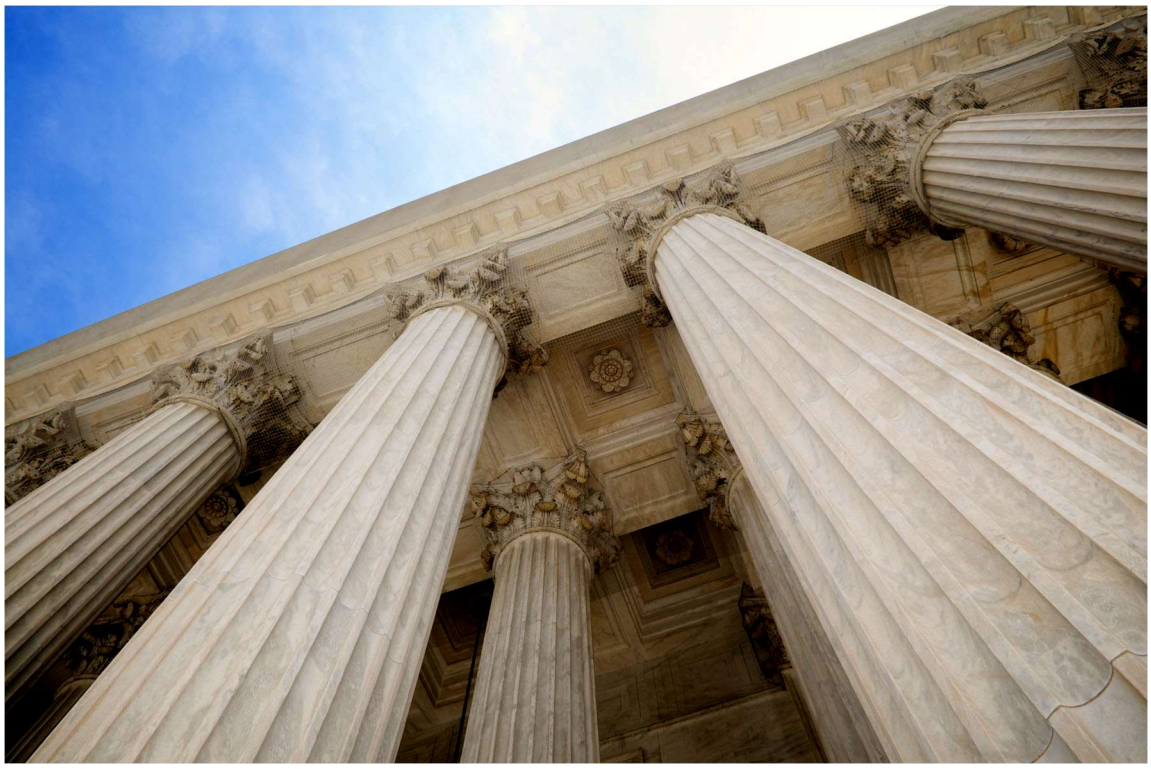

A Harmonização na Autorização de Introdução no Mercado

Título de Especialista em Assuntos Regulamentares
Ordem dos Farmacêuticos

Rui Pedro da Costa Vilar
Carteira Profissional 12.472 – Sócio L-09048 – Admissão 12-11-2001

Índice

Acrónimos 2

Introdução 3

Harmonização Inicial da Legislação Farmacêutica Europeia 3

Primeiros Procedimentos Harmonizados para a Autorização de Introdução no Mercado ... 4

Outras Áreas de Harmonização da Legislação 7

Procedimentos Atuais de Autorização de Introdução no Mercado 8

O Processo de Revisão Nacional 10

Grupo de Facilitação do Reconhecimento Mútuo 12

Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado 12

A Harmonização Após a Autorização de Introdução no Mercado 16

- Harmonização no PRM e PDC 16
- Harmonização no Procedimento Centralizado 20

Os Procedimentos de Arbitragem Europeia 22

A Harmonização Através da Autorregulação 24

- Partilha de Trabalho na Avaliação do Dossier Principal da Substância Ativa 24
- Planos de Gestão do Risco 25
- Partilha de Trabalho na Avaliação de Relatórios Periódicos de Segurança 26
- Partilha de Trabalho para o Prosseguimento de Avaliações Únicas de RPS de AIM Nacionias 32
- Partilha de Trabalho na Avaliação de Estudos Pediátricos 33
- Partilha de Trabalho na Avaliação de Alterções aos Termos de AIM 35
- Modelos Harmonizados de Parecer de Avaliação Técnico-Científica 40

Conclusão 41

Referências 44

Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ASMF	Active Substance Master File
CE	Comissão Europeia
CMDh	Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTD	Common Technical Document
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare
EEE	Espaço Económico Europeu
EME	Estado-membro Envolvido
EMR	Estados-membro de Referência
EURD	European Union Reference Date
FI	Folheto Informativo
ICH	International Conference on Harmonisation
MRFG	Mutual Recognition Facilitation Group
PDC	Procedimento Descentralizado
PGR	Plano de Gestão do Risco
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRM	Procedimento de Reconhecimento Mútuo
PSUFU	PSUSA Follow-Up
PSUSA	PSUR Single Assessment
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatório Periódico de Segurança

Introdução

A harmonização da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é um elemento central da regulamentação farmacêutica europeia, cuja evolução ocorreu num sentido progressivo de uma maior harmonização dos requisitos da AIM de medicamentos.

O tratado que instituiu a Comunidade Económica Europeia teve como objetivo principal a criação de um mercado único europeu. Este tratado caracteriza o mercado interno, na alínea c) do n.º 1 do artigo 3º, pela abolição entre os Estados-membros dos obstáculos à livre movimentação de bens, pessoas, serviços e capital (1). Por sua vez o número 2 do artigo 14º especifica que o mercado interno compreende uma área sem fronteiras internas na qual a livre movimentação de bens, pessoas, serviços e capital é assegurada de acordo com as disposições do tratado (1).

De acordo com a jurisprudência do tribunal europeu de justiça o mercado comum requer a eliminação de todos os obstáculos ao comércio intracomunitário de forma a fundir os mercados nacionais num mercado único, criando condições tão próximas quanto possível ao de um genuíno mercado interno (1). A integração está assim associada à eliminação e restrição de distorções à livre concorrência causadas por diferenças entre as legislações nacionais.

A harmonização da AIM é fundamental para no que respeita aos medicamentos ser alcançado o objetivo do tratado, assegurando-se sempre e em primeiro lugar a garantia da proteção da saúde pública.

Harmonização Inicial da Legislação Farmacêutica Europeia

A Diretiva (CEE) 65/65 do Conselho, de 26 de janeiro de 1965, (2) constituiu o primeiro passo na harmonização das disposições legislativas, regulamentares e administrativas Europeias no que respeita ao medicamento. Esta diretiva introduziu na legislação europeia a obrigação de concessão de uma AIM por um Estado-membro antes que um medicamento pudesse ser colocado no mercado (artigo 3.º). Com o artigo 5.º foram estabelecidos (harmonizados) requisitos que o requerente de um pedido de AIM teria que demonstrar sobre um medicamento para que o pedido pudesse ser autorizado: ser seguro, isto é, não se revelar nocivo em condições normais de utilização, ser eficaz de acordo com a comprovação apresentada na documentação do pedido de AIM e quanto à qualidade ter a composição qualitativa e quantitativa declarada na documentação.

Note-se que a Diretiva (CEE) 65/65 prevê no seu artigo 24.º a aplicação progressiva da regulamentação prevista nesta diretiva aos medicamentos ("especialidades" na terminologia da diretiva) que tenham recebido AIM por força de disposições anteriores, no prazo de 5 anos. Esta disposição promove, por um lado a obrigação de harmonizar as AIM aprovadas em data anterior a esta diretiva com os requisitos que passam a ser aplicáveis às AIM, e por outro lado será traduzida mais tarde na necessidade de as AIM se encontrarem atualizadas face aos requisitos da legislação europeia (o acervo comunitário, frequentemente referido na designação francesa a*cquis communautaire*) como condição prévia para que possam ser reconhecidas por outros Estados-membros (o que em Portugal correspondeu ao processo de Revisão).

O detalhe da documentação necessária a um pedido de AIM para comprovar os requisitos exigidos na Diretiva (CEE) 65/65, foi determinado na Diretiva (CEE) 75/318 do Conselho, de 20 de maio de 1975 (3). Entre as disparidades das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, esta diretiva identifica como de importância primordial o controlo dos medicamentos. Constituindo as normas e protocolos para a execução destes ensaios um meio eficaz para o controlo dos medicamentos e, portando para a proteção da saúde pública, a sua harmonização poderia facilitar a circulação de medicamentos. São assim detalhados neste diploma os estudos analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos a constar no dossier de AIM, o que permitiu a criação de um modelo comum europeu do dossier de AIM. Em 1986 foi editado o primeiro *Notice to Applicants (Volume 2 in the series "The Rules governing medicinal Products in the European Union")* que incluiu a apresentação do dossier de AIM europeu (4).

Para além da harmonização dos ensaios, são detalhados (harmonizados) requisitos sobre a apresentação da documentação e a avaliação dos pedidos de AIM pelas autoridades competentes, aspetos considerados na diretiva também como facilitadores da circulação de medicamentos. De facto, esta diretiva refere que os ensaios efetuados devem ser tomados em consideração qualquer que seja a nacionalidade dos peritos que os executam e o país onde são efetuados, permitindo esta harmonização que as autoridades competentes se pronunciem com base em ensaios harmonizados e em função de critérios comuns, contribuindo, por consequência, para que sejam evitadas divergências de apreciação. Aqueles requisitos (documentação e avaliação) são detalhados nos anexos da diretiva nos capítulos "Apresentação das informações e documentos" e "Instrução do pedido de autorização de colocação no mercado de uma especialidade farmacêutica".

A Diretiva (CEE) 75/318 introduziu ainda a clarificação de que os conceitos segurança ("nocividade") e efeito terapêutico têm um significado relativo o que obriga a uma avaliação da sua relação recíproca, bem como têm ainda um significado relativo em função do progresso da ciência e da utilização a que o medicamento se destina, devendo o pedido de AIM ser rejeitado se da documentação apresentada não sobressair a eficácia terapêutica face aos riscos potenciais. Trata-se na prática da introdução do conceito benefício/risco do medicamento, fundamental nos diversos procedimentos europeus relativos à harmonização de AIM.

Primeiros Procedimentos Harmonizados para a Autorização de Introdução no Mercado

Nos procedimentos de AIM foi introduzido pela primeira vez com a Diretiva (CEE) 75/319, de 20 de maio de 1975, (5) um procedimento para facilitar a obtenção de uma AIM num Estado-membro quando o medicamento está autorizado num outro Estado-membro. À data o novo procedimento multiestado promoveu um princípio fundamental da regulação atual no que à harmonização diz respeito, que consiste na adoção de uma posição comum, isto é, uma mesma decisão para um mesmo pedido de AIM. A Diretiva (CEE) 75/319 promove também a adoção de uma posição comum em caso de decisões divergentes sobre a suspensão ou revogação de uma AIM. A harmonização promovida através dos procedimentos instituídos por esta diretiva tem um carácter voluntário uma vez que os

Estados-membros podem continuar a adotar nacionalmente decisões divergentes, situação que evoluirá mais tarde na legislação europeia para mecanismos de harmonização obrigatória das decisões nacionais.

O procedimento multiestado baseou-se na criação de um novo comité, o Comité das Especialidades Farmacêuticas (*Committee for Proprietary Medicinal Products - CPMP*), constituído por especialistas das autoridades competentes nacionais e um representante da Comissão Europeia (CE). O CPMP tinha como função coordenar e supervisionar o procedimento, enviando a documentação aos Estados-membros e acompanhando os prazos.

O procedimento multiestado podia ser requerido no caso de ter sido aprovada uma AIM num Estado-membro de acordo com a legislação europeia em vigor e um novo pedido de AIM fosse submetido em simultâneo em pelo menos 5 Estados-membros. Em resumo este procedimento versava:

- Requerimento ao Estado-membro que concedeu a primeira AIM para que remetesse uma cópia da AIM e do respetivo dossier a pelo menos 5 Estados-membros

- Esta documentação começou de início a ser enviada pelo mesmo Estado-membro ao CPMP, que a remetia depois aos restantes Estados-membros. Posteriormente o primeiro Estado-membro passou a enviar a documentação diretamente aos restantes (revisão da Diretiva n.º 78/420, de 2 de maio de 1978 (6))

- No prazo de 120 dias os Estados-membros deveriam avaliar e conceder a AIM. Caso um Estado-membro não pudesse aprovar a AIM submetia ao CPMP razão fundamentada

- O CPMP no prazo de 60 dias remetia uma opinião aos Estados-membros, a qual não tinha carácter obrigatório mas consistia sim numa recomendação

Observa-se assim que este primeiro passo no sentido da harmonização foi de carácter voluntário e não obrigatório, o que pode ser entendido como uma abordagem facilitadora do processo de harmonização que requer uma construção de confiança entre os Estados-membros. A criação de comités constituiu como adiante se verá novamente uma ferramenta fundamental no processo de harmonização da regulamentação europeia sobre os medicamentos. No procedimento multiestado observa-se a referência ao princípio da harmonização aplicável às AIM aprovadas antes da aplicação da legislação europeia: necessidade de confirmação em como uma AIM cumpre os requisitos da legislação europeia como condição prévia de que possa ser reconhecida por outros Estados-membros.

Na Diretiva (CEE) 75/319 são ainda de considerar relevantes para a harmonização:

- Possibilidade de um Estado-membro solicitar opinião do CPMP em caso de decisões divergentes sobre a autorização, suspensão ou revogação de uma AIM por diferentes Estados-membros sobre um mesmo medicamento

- Possibilidade de os Estados-membros poderem em casos específicos que apresentem um interesse comunitário, submeter o assunto ao CPMP antes de decidirem sobre um pedido, uma suspensão ou uma revogação de autorização de colocação no mercado.

- Determinação das condições mínimas de fabrico (exigência de titularidade de uma autorização de fabrico) e importação de medicamentos provenientes de países terceiros e da concessão da respetiva autorização, a fim de facilitar a circulação de medicamentos e evitar que os controlos efetuados num Estado-membro sejam repetidos num outro Estado-membro.

O procedimento multiestado foi simplificado com a Diretiva (CEE) 83/570, de 26 de outubro de 1983 (7). As alterações introduzidas foram as seguintes:

- Diminuição do número de Estados-membros em que o pedido tinha que ser submetido (de 5 para 2)

- O requerente submete o pedido diretamente aos Estados-membros envolvidos e informa quer o Estado-membro que concedeu a primeira AIM quer o CPMP, iniciando-se o procedimento assim que o último Estado-membro receciona o pedido.

- O requerente do pedido poderia solicitar uma audiência ao CPMP (a CE passa também a ter o direito de solicitar ser ouvida pelo CPMP).

Esta diretiva introduziu como elemento facilitador do procedimento multiestado o relatório de avaliação preparado pelo Estado-membro que aprovou a primeira AIM. Os modelos de relatórios de avaliação são atualmente fundamentais no funcionamento dos procedimentos europeus de AIM. Foi ainda introduzido o resumo das características do medicamento (RCM), avaliado pela autoridade competente e aprovado juntamente com a AIM. O RCM constituirá posteriormente um elemento fundamental dos procedimentos europeus harmonizados para AIM. Nos procedimentos atuais a impossibilidade de reconhecimento do RCM por um Estado-membro constitui fundamento para a colocação de risco potencial para a saúde pública que impede a aprovação da AIM. A necessidade de manter harmonizado o RCM estará também relacionada com a legislação sobre a submissão obrigatória de alterações aos termos de AIM em todos os Estados-membros em que uma AIM tenha sido aprovada segundo um procedimento harmonizado.

O desenvolvimento de procedimentos europeus de AIM atingiu uma nova etapa com a Diretiva (CEE) 87/22, de 22 de dezembro de 1986, (8) com a introdução do procedimento de concertação aplicável aos medicamentos de alta tecnologia. Neste procedimento o CPMP emite uma opinião (parecer) antes da decisão dos Estados-membros sobre a autorização, suspensão ou revogação dos medicamentos abrangidos pela diretiva.

A criação de uma regulamentação favorável e de condições de colocação no mercado idênticas em toda a Comunidade para promover o desenvolvimento dos medicamentos de alta tecnologia, constituiu um dos objetivos desta diretiva. Nesta perspetiva a harmonização é entendida como um factor de promoção do desenvolvimento científico associado a esta categoria de medicamentos.

O procedimento de concertação era obrigatório para os medicamentos na lista A do anexo exceto se o requerente declarasse que o pedido de AIM não foi submetido nos últimos 5 anos num outro Estado-membro, seria efetuado apenas no presente Estado-membro e não seria apresentado noutro Estado-membro no prazo de 5 anos. Para os medicamentos da lista B do anexo o procedimento de concertação poderia ser aplicado apenas a pedido do requerente e se simultaneamente o Estado-membro considerasse que constituía uma inovação importante, com grande interesse no plano terapêutico ou um avanço técnico importante.

No procedimento de concertação os Estados-membros não eram vinculados à opinião do CPMP aquando da decisão sobre a AIM. Nestes termos, embora sendo um fator de promoção de uma decisão harmonizada nos diferentes Estados-membros, o procedimento de concertação não constituía garante da aprovação da AIM em todos os países envolvidos no procedimento. Para os medicamentos abrangidos pela lista B a decisão sobre a aplicação do procedimento concertado constituía uma decisão do Estado-membro não se baseando, por isso, num mecanismo de harmonização que envolvesse outro Estados-membros sobre a decisão de aplicação do procedimento de concertação. Por último, o procedimento de concertação aplicava-se nos Estados-membros em que o requerente submetia o pedido, não sendo, por isso obrigatoriamente abrangente de todos os Estados-membros.

Embora constituindo um avanço importante para a harmonização, o procedimento de concertação apresentava limitações ao nível do acesso à sua aplicação, abrangência de Estados-membros e risco de decisões finais divergentes.

De importância relevante para os procedimentos de AIM é ainda a Diretiva (CEE) 87/21, de 22 de dezembro de 1986, (9) a qual introduziu nos pedidos de AIM a possibilidade de isenção de submissão de estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos, correspondendo aos atuais pedidos de uso clinico bem estabelecido, consentimento informado, associação fixa, híbrido/genérico. Neste último caso exigia-se que o medicamento a que era feita referência estivesse autorizado na Comunidade há pelo menos seis anos segundo as disposições comunitárias em vigor e comercializado no Estado-membro a que o pedido se refere, sendo esse período aumentado para dez anos no caso de medicamentos de alta tecnologia. Nota-se também aqui a exigência de harmonização com o a*cquis communautaire* para cômputo do número mínimo de anos de autorização do medicamento.

Outras Áreas de Harmonização da Legislação

A harmonização da legislação farmacêutica europeia foi abrangendo sucessivamente diferentes áreas do medicamento/AIM (1): medicamentos imunológicos (vacinas, toxinas ou soros e alérgenos) (10), medicamentos radiofarmacêuticos (11), medicamentos derivados do sangue e do plasma humanos (12), distribuição por grosso de medicamentos (13), classificação de medicamentos quanto à dispensa ao público (14), introdução do folheto informativo (FI) e rotulagem dos medicamentos (15), publicidade a medicamentos (16), medicamentos homeopáticos (17), boas práticas clínicas (18), medicamentos órfãos (19), adoção do documento técnico comum (*common technical document – CTD*) para o dossier

de AIM, formato global harmonizado pela Conferência Internacional sobre a Harmonização (*International Conference on Harmonisation - ICH*) (20), medicamentos para uso pediátrico (21), medicamentos de terapia avançada (22), medicamentos falsificados (23).

As sucessivas diretivas e suas respetivas alterações tornaram complexo o acompanhamento das disposições regulamentares sobre o medicamento. Por este motivo as diferentes diretivas foram reunidas e codificadas num único texto correspondente à Diretiva (CE) 2001/83 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, (24) tendo deste modo sido constituído o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. A própria diretiva refere no considerando (1) ser conveniente, por uma questão de lógica e clareza, proceder à codificação das diretivas num único texto.

Procedimentos Atuais de Autorização de Introdução no Mercado

O procedimento multiestado, com a colaboração/discussão entre os Estados-membros no CPMP, promoveu o desenvolvimento de confiança entre os Estados-membros na avaliação de AIM. Esta confiança alicerçou a transição do procedimento multiestado para o procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) iniciado a 1 de janeiro de 1995 (Diretiva (CEE) 93/39 do Conselho, de 14 de junho de 1993 (25)). A diferença essencial entre estes dois procedimentos está na transição, em caso de divergência entre os Estados-membros, de uma opinião do CPMP não vinculativa para os Estados-membros para uma decisão vinculativa da CE com base na opinião do CPMP.

A CE passa assim a atuar como um decisor de arbitragem, sendo a arbitragem um elemento fundamental na harmonização atual da regulamentação farmacêutica europeia. A introdução dos procedimentos de arbitragem europeia e a sua relevância para a harmonização da AIM encontra-se abordado na secção "Os Procedimentos de Arbitragem Europeia".

Por seu turno o procedimento de concertação evoluiu para o procedimento centralizado introduzido pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de julho de 1993 (26) que criou a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Relativamente ao procedimento de concertação, no novo procedimento a opinião do CPMP passa a ser seguida de uma decisão da Comissão Europeia vinculativa, em vez de uma decisão nacional de cada Estado-membro que poderia ou não seguir a opinião do CPMP. Por outro lado a decisão aplica-se a todo o território da União, em contraponto com o procedimento de concertação em que o requerente submetia o pedido nos Estados-membros que pretendia. A Diretiva (CEE) 87/22 que introduziu o procedimento de concertação foi revogada pela Diretiva (CEE) 93/41 do Conselho, de 14 de Junho de 1993 (27).

Quer no PRM quer no procedimento centralizado observa-se uma intensificação da harmonização ao ser introduzido um carácter vinculativo da harmonização sobre os Estados-membros no que se refere à decisão sobre um pedido de AIM. No procedimento centralizado observa-se adicionalmente uma aplicação da decisão da Comissão Europeia a todo o território da União e uma decisão comum sobre os medicamentos não sujeitos à

aplicação obrigatória do procedimento centralizado, ao contrário do que sucedia com o procedimento de concertação.

Na revisão do sistema farmacêutico o procedimento de reconhecimento mútuo foi objeto de uma evolução com a criação do procedimento descentralizado (PDC) pela Diretiva (CE) 2004/27, de 31 de Março de 2004 (28). O PDC difere do PRM essencialmente por permitir a aplicação do reconhecimento mútuo de AIM sem ter sido aprovada uma primeira AIM nacional. Por seu turno, o Regulamento (CE) n.º 726/2004, de 31 de março de 2004, que alterou o nome da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos para Agência Europeia de Medicamentos (29) introduz um alargamento do âmbito do procedimento centralizado, em particular ao incluir áreas terapêuticas especificas, os medicamentos órfãos e permitir a sua aplicação caso o medicamento apresente interesse para os doentes a nível comunitário o que constitui um âmbito mais alargado do que a baliza estabelecida anteriormente pela lista B existente no procedimento de concertação e no início do procedimento centralizado. Este alargamento constitui um incremento de harmonização pela própria natureza do procedimento centralizado.

A Diretiva (CE) 2004/27 procedeu a uma maior harmonização da informação do medicamento ao incluir no PRM e no PDC a obrigação de o folheto informativo e a rotulagem serem harmonizados entre os Estados-membros. Tomando por exemplo o PRM, refere o número 2 do artigo 28º desta diretiva que "O Estado-Membro de referência prepara ou atualiza o relatório de avaliação no prazo de 90 dias a contar da receção de um pedido válido. O relatório de avaliação, bem como o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovados, são enviados aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente."; o número 4 do mesmo artigo menciona que "No prazo de 90 dias após a receção dos documentos referidos nos n.os 2 e 3, os Estados-Membros envolvidos aprovam o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, bem como a rotulagem e o folheto informativo…". Na mesma diretiva refere o número 1 do artigo 29º que os EME podem colocar riscos potências para a saúde pública sobre "…o relatório de avaliação, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo…". Em contraponto o texto na Diretiva (CE) 2001/83 refere no número 2 do artigo 28º ser obrigação do requerente "… certificar que o resumo das características do produto que propôs em conformidade com o artigo 11.º é idêntico ao aceite pelo Estado-Membro de referência nos termos do artigo 21.º" e no segundo parágrafo do artigo 18.º que "…o Estado-Membro em causa deve reconhecer a decisão do primeiro Estado-Membro e o resumo das características do produto por ele aprovado ou, caso considere existirem razões para supor que a autorização do medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, aplicar os procedimentos previstos nos artigos 29.º a 34.º"

O Regulamento n.º 726/2004 e a Diretiva (CE) 2004/27 harmonizaram o período de proteção de dados, introduzido originalmente na Diretiva (CEE) 87/21. O novo período de proteção harmonizado passou a ser de 8 anos, sendo criado um período de proteção de comercialização de 10 anos que pode ser alargado a 11 anos em caso de aprovação de uma nova indicação terapêutica nos primeiros 8 anos. Estes períodos de proteção de dados passaram a ser aplicados em todos os Estados-membros e em todos os diferentes procedimentos de AIM. A harmonização das datas de proteção de dados é relevante para a harmonização ao nível da União da possibilidade de submissão de pedidos de AIM com dispensa de apresentação de ensaios por referência a medicamentos de referência

aprovados na União. No regime anterior poderia verificar-se que caso um medicamento de referência tivesse um período de proteção de 10 anos nuns Estados-membro e 6 noutros, um pedido de AIM por PRM/PDC poderia inicialmente ser efetuado apenas nos Estados-membros com 6 anos e apenas mais tarde nos países com 10 anos.

Uma maior preponderância do procedimento centralizado permite também uma maior harmonização no que respeita à submissão de pedidos com dispensa de ensaios, uma vez que os medicamentos de referência autorizados nos termos daquele procedimento abrangem de igual modo todos os Estados-membros da União.

A evolução dos procedimentos de AIM no sentido de uma maior harmonização traduziu-se numa simplificação e aumento de facilidade de utilização. A introdução do PDC que se constitui como um procedimento mais acessível que o PRM, veio facilitar a AIM em mais do que um Estado-membro, o que se reflete nas estatísticas da utilização dos dois procedimentos publicadas pelo CMDh (30):

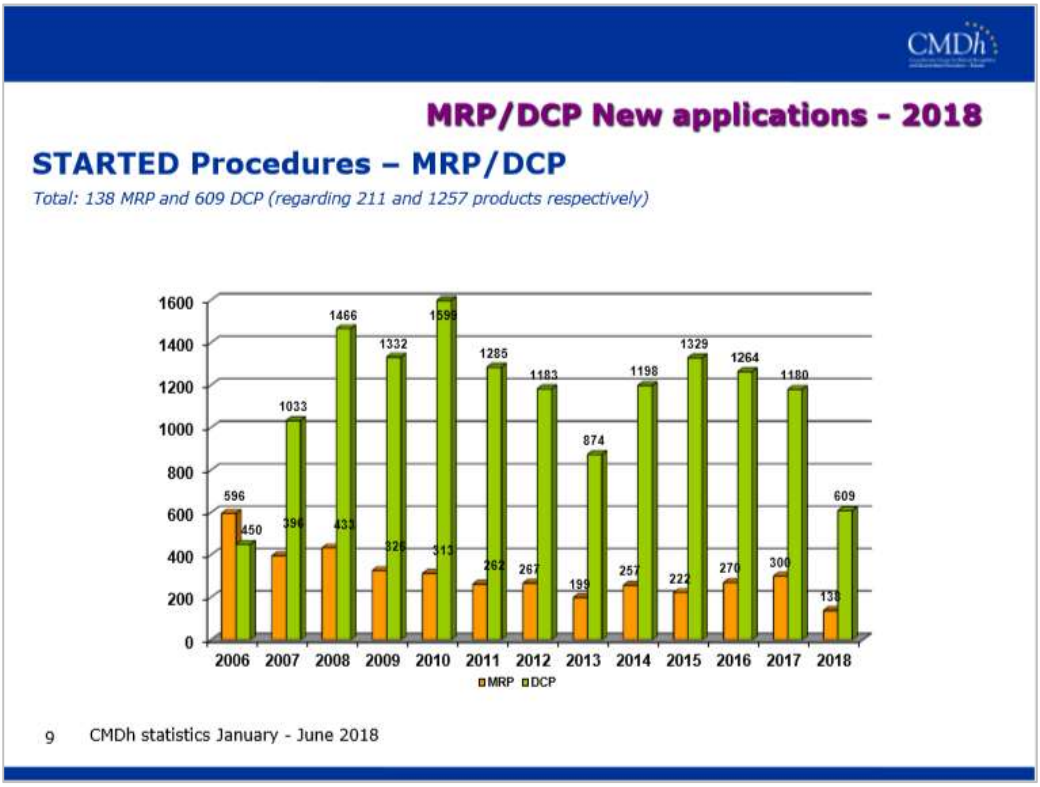

Figura 1 - número de pedidos de AIM submetidos pelo PRM e pelo PDC entre 2006 e o primeiro semestre de 2015 (30)

O Processo de Revisão Nacional

As sucessivas diretivas de harmonização da legislação farmacêutica europeia foram incluindo prazos para os Estados-membros procederem à adequação dos medicamentos já autorizados às novas disposições das diretivas.

Assim, a Diretiva (CEE) 65/65 previa no artigo 24.º um prazo de 5 anos para a aplicação progressiva da regulamentação prevista nesta diretiva aos medicamentos ("especialidades") que tivessem recebido AIM por força de disposições anteriores. A Diretiva (CEE) 75/319 estabelecia no número 2 do artigo 39.º um prazo de 15 anos. Sobre este prazo, refere a Diretiva (CEE) 87/21 que devido a Portugal dever dispor de um prazo suplementar para terminar prioritariamente a revisão dos medicamentos antigos como previsto no artigo 39.º da Diretiva (CEE) 75/319, a transposição nacional da Diretiva (CEE) 87/21 teria que estar concluída em 1 de janeiro de 1992 em vez de 1 de julho de 1987.

Como verificado acima a revisão das AIM de acordo com a legislação farmacêutica europeia é uma condição obrigatória para permitir a aplicação do PRM/PDC.

A revisão das AIM nacionais, isto é, a harmonização/aplicação da regulamentação farmacêutica europeia às AIM aprovadas por força das disposições nacionais anteriores, iniciou-se com a Portaria n.º 57/88, de 27 de janeiro de 1988 (31). Este diploma legal determinou a revisão das especialidades farmacêuticas autorizadas à data da publicação da portaria nos termos do artigo 39.º da Diretiva (CEE) 75/319 e do artigo 2.º da Diretiva (CEE) 87/21.

Na submissão do pedido de revisão requeria-se, entre outros documentos, um resumo das características do medicamento, que na legislação europeia foi introduzido com a Diretiva (CEE) 83/570 e a submissão do pedido de acordo com o modelo europeu harmonizado do dossier de AIM que à data vigorava, de acordo com o *Notice to Applicants* e que se baseava na Diretiva (CEE) 75/318.

A Portaria n.º 57/88 determinou que a partir da sua publicação e até à publicação de legislação nacional, os pedidos de AIM seriam processados em conformidade com a Diretiva (CEE) 65/65, podendo concluir-se que a partir deste momento a nível nacional se aproximou o procedimento de AIM da harmonização europeia. Neste contexto a Portaria n.º 259/91, de 30 de março de 1991, (32) que veio introduzir alterações ao processo de revisão das especialidades farmacêuticas, veio já prever no seu artigo 1.º que a revisão se aplicava às especialidades farmacêuticas cuja autorização ou renovação de AIM tenha sido obtida em data anterior à da publicação da Portaria n.º 57/88 (note-se que o artigo 22.º estabelecia que esta última portaria entrava imediatamente em vigor), bem como o artigo 2.º estabeleceu uma última quarta fase do processo de revisão para os medicamentos registados entre 1 de Janeiro de 1978 e a data da publicação da Portaria n.º 57/88.

Com a publicação do Decreto-lei n.º 72/91, de 8 de fevereiro de 1971 (Estatuto do Medicamento) (33), foram transpostas para o direito nacional as sucessivas diretivas que desde a Diretiva (CEE) 65/65, inclusive, foram harmonizando os procedimentos de AIM. O artigo 7.º transpôs as disposições sobre a dispensa de ensaios introduzida pela Diretiva (CEE) 87/21, atualmente com a designação uso clinico bem estabelecido, consentimento informado, associação fixa, híbrido/genérico, contudo na Portaria n.º 57/88 e na portaria n.º 259/91 apenas se previu a possibilidade de dispensa de ensaio no caso de consentimento e do uso clínico bem estabelecido. O Decreto n.º 41448, de 18 de dezembro de 1957 (34), previa para o pedido de introdução no mercado de uma nova especialidade farmacêutica a apresentação das "características farmacológicas" e "Documentação científica, em língua portuguesa, justificativa do interesse terapêutico do medicamento".

Da comparação destes diplomas legais conclui-se, numa perspetiva da análise da harmonização, que o legislador terá entendido não serem aplicáveis à revisão todos os tipos de dispensa de ensaio e, portanto, não existir similaridade de situações nas especialidades farmacêuticas aprovadas em Portugal com todas as situações de dispensa de ensaios previstas na legislação europeia.

Grupo de Facilitação do Reconhecimento Mútuo

Os Estados-membros estabeleceram em março de 1995 o Grupo de Facilitação do Reconhecimento Mútuo (*Mutual Recognition Facilitation Group* – MRFG) com o objetivo de coordenar e facilitar o funcionamento e o consenso no procedimento de reconhecimento mútuo (1).

O MRFG atuava quando durante o PRM eram colocados riscos potenciais para a saúde pública que impediam o acordo entre os Estados-membros sobre o pedido de AIM, discutindo nas suas reuniões as questões de natureza científica que constituíam o desacordo entre os Estados-membros com o objetivo de chegar a um acordo entre o Estado-membro de referência (EMR) e os Estados-membros envolvidos (EME). Em caso de desacordo seria iniciada uma arbitragem, cuja introdução constituiu, como se viu anteriormente, um elemento vinculativo de reforço da harmonização do PRM.

Como fórum de discussão e colaboração para o PRM, o MRFG publicou também documentos orientadores sob a forma de guias de boas práticas e recomendações, que, nomeadamente, incluiu a própria tramitação do PRM.

Numa perspetiva sobre a harmonização nos procedimentos regulamentares europeus, importa realçar aspetos diversos associados à criação do MRFG. Em primeiro lugar, em si mesmo a criação deste grupo manifesta uma outra vertente da harmonização da regulação farmacêutica que, em contraponto à harmonização obrigatória decorrente das diretivas e regulamentos, se manifesta na organização voluntária com vista à harmonização de práticas e procedimentos entre os Estados-membros. Na verdade, a harmonização conseguida através da publicação de documentos de consenso, sob a forma de guias de boas práticas e recomendações, é essencial para o sucesso da operacionalização na prática da harmonização que as diretivas e regulamentos pretendem alcançar. Este contexto realça igualmente que a facilitação da comunicação, neste caso entre os Estados-membros, é um factor essencial da promoção da harmonização. Por último, a criação do MRFG, à semelhança do que sucedeu nos primeiros procedimentos harmonizados de AIM, contribuiu para a confiança entre os Estados-membros ao constituir um fórum de colaboração/discussão para o PRM. Também neste aspeto a confiança é um elemento essencial para a sedimentação da harmonização.

Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado

Na revisão da legislação farmacêutica europeia, a Diretiva (CE) 2004/27 criou o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mutuo e Descentralizado

(CMDh). Na prática a criação do CMDh consistiu na constituição formal do grupo MRFG, criado voluntariamente pelos Estados-membros em março de 1995. A constituição formal de um grupo de coordenação na legislação farmacêutica europeia constitui um elemento revelador da importância das atividades do MRFG, onde se releva as atividades de harmonização que prosseguiu. Ao CMDh foram formalmente consignadas as seguintes atribuições:

- Examinação de todas as questões relativas à AIM de um medicamento em dois ou mais Estados-Membros, respetivas alterações aos termos de AIM e renovações

- Arbitragem sobre desacordo entre Estados-membros devido a riscos potenciais para a saúde pública que impedem a aprovação pelos EME-envolvidos do relatório de avaliação do EMR, RCM, rotulagem e FI de um pedido de AIM por PRM/PDC

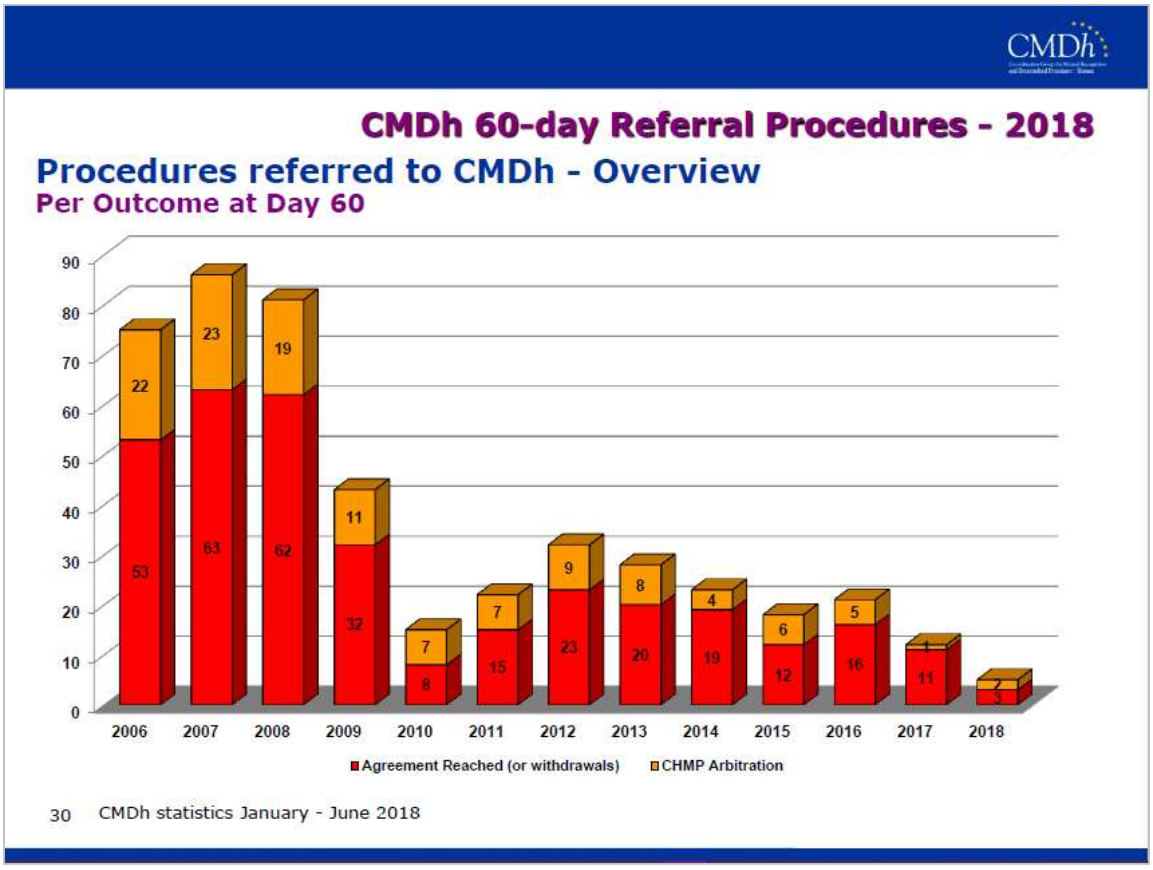

Figura 2: número de pedidos objeto de arbitragem no CMDh com identificação do número de pedidos objeto de posterior arbitragem no CHMP (30). Os dados estatísticos demonstram ter sido alcançado o objetivo de diminuir o número de arbitragem no CHMP em resultado da discussão entre os Estados-membros no procedimento de arbitragem no CMDh.

- Elaborar anualmente uma lista de medicamentos relativamente aos quais devem ser elaborados RCM harmonizados, para promover a harmonização dos medicamentos autorizados na União. A elaboração desta lista foi aditada pela Diretiva (CE) 2007/27 ao artigo 30º da Diretiva (CE) 2001/83 que previa um procedimento de arbitragem europeia em caso de adoção de decisões divergentes

entre os Estados-membros sobre vários pedidos de AIM apresentados para um dado medicamento.

No CMDh as atividades de harmonização do MRFG são reforçadas, ao incluir sob a sua ação quaisquer questões relacionadas com o PRM, PDC, alterações aos termos de AIM, relatórios periódicos de segurança, revogações e suspensões de AIM, conclusão de procedimentos de arbitragem em caso de acordo no CMDh diminuindo-se por esta via o número de arbitragens para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano e promoção da harmonização dos RCM de medicamentos aprovados na União, nomeadamente de medicamentos de referência que resultam em consequência na harmonização também dos medicamentos genéricos.

O mandato do CMDh foi alargado com a revisão do sistema no que respeita à farmacovigilância através da Diretiva (EU) 2010/84 do Parlamento Europeu e do Conselho (35). Esta diretiva identifica nos seus considerandos que a adoção de medidas divergentes em matéria de segurança dos medicamentos criou barreiras à sua livre circulação, concluindo, por isso ser necessário consolidar e racionalizar as disposições de farmacovigilância em vigor na União para prevenir ou eliminar esses obstáculos. As medidas legislativas adotadas consubstanciam-se na prática em medidas de harmonização semelhantes às adotadas na harmonização dos procedimentos de AIM em que participam todos os Estados-membros: criação de procedimentos únicos de avaliação e de decisão europeia com efeito vinculativo, criação do novo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC), alargamento das competências do Comité dos Medicamentos para Uso Humano e do CMDh.

Quanto ao CMDh a Diretiva (UE) 2010/84, alterada pela Diretiva (UE) 2012/26 do Parlamento Europeu e do Conselho (36), atribuíram ao CMDh as seguintes competências em matéria de farmacovigilância:

- Exame das questões relacionadas com a farmacovigilância de todos os medicamentos autorizados pelos Estados-membros, a fim de assegurar uma estreita cooperação entre os Estados-Membros no domínio da farmacovigilância

- O CMDh tem em conta as recomendações do PRAC na tomada de decisões (posição CMDh) no domínio da farmacovigilância

- Harmonização da frequência e das datas de apresentação dos relatórios periódicos atualizados de segurança (RPS), após consulta do PRAC, quando nenhuma das AIM tiver sido concedida nos termos do procedimento centralizado

- Seleção do Estado-Membro relator da avaliação única dos relatórios periódicos atualizados de segurança

- Adoção de uma posição, atendendo à recomendação do PRAC relativa à avaliação única de relatórios periódicos atualizados de segurança, quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação das AIM, incluindo um calendário para a execução da posição acordada. Se o acordo não puder ser alcançado por consenso, compete à CE a adoção de uma decisão vinculativa harmonizada para os Estados-membros.

- Adoção de uma posição sobre a manutenção, alteração, suspensão, revogação ou recusa da renovação de AIM, fixando prazos para a aplicação da posição acordada, na sequência de um procedimento urgente da união (arbitragem do artigo 107.º I), atendendo à recomendação do PRAC (nos casos em que não está envolvida nenhuma AIM concedida nos termos do procedimento centralizado). Se o acordo não puder ser alcançado por consenso, compete à CE a adoção de uma decisão vinculativa harmonizada para os Estados-membros.

- Adoção de uma posição sobre estudos de segurança após autorização incluídos como condições em AIM, incluindo um calendário para a execução da posição acordada, quando a recomendação do PRAC inclua a alteração, suspensão ou revogação da AIM. Se o acordo não puder ser alcançado por consenso, compete à CE a adoção de uma decisão vinculativa (harmonizada) para os Estados-membros.

- No seio do CMDh os Estados-membros informam, para discussão com os demais Estados-membros sobre a avaliação de dados resultantes de atividades de farmacovigilância caso:

  - Tencionem suspender ou revogar uma AIM

  - Tencionem proibir o fornecimento de um medicamento

  - Tencionem indeferir a renovação de uma autorização de introdução no mercado

  - Tenham sido informados pelo titular da AIM de que, por razões de segurança, o titular interrompeu a introdução de um medicamento no mercado, tomou medidas para assegurar a retirada da autorização de introdução no mercado ou tenciona fazê-lo, ou não requereu a renovação da autorização de introdução no mercado.

  - Perante resultados preocupantes derivados da avaliação de dados relativos a atividades de farmacovigilância, considerem necessário assinalar uma nova contraindicação, reduzir a dose recomendada ou restringir as indicações de um medicamento.

    A discussão no seio do CMDh tem em vista o início do procedimento urgente da União, ou, caso este não seja iniciado, permitir ao CMDh, conforme requisito da Diretiva (UE) 2012/26/EU ponderar a necessidade de tomar medidas a fim de garantir a harmonização dos medicamentos para os casos relativos a novas contraindicações, a reduções da dose recomendada ou a restrições à indicação de medicamentos.

- Exame de questões relativas à alteração de AIM aprovadas nos termos dos PRM/PDC, incluindo arbitragens no CMDh em caso de desacordo entre Estados-membros sobre alterações de tipo II ou alterações submetidas pelo procedimento de partilha de trabalho

Em conclusão, o CMDh desempenha um papel fundamental na harmonização da AIM quer por proporcionar um meio de comunicação e discussão entre os Estados-membros

com o objetivo de promover o consenso quer pelas competências legais que tem atribuídas.

A Harmonização Após a Autorização de Introdução no Mercado

A legislação farmacêutica europeia contém atualmente disposições no sentido de, por um lado, ser mantida a harmonização das AIM quer na submissão de novos pedidos de AIM subsequentes quer nas atividades regulamentares de manutenção da AIM, bem como, por outro lado, promover a harmonização de AIM que se encontram autorizadas pelos Estados-membros.

HARMONIZAÇÃO NO PRM E PDC

Na vigência do procedimento multiestado, introduzido pela Diretiva (CEE) 75/319, este seria iniciado em caso de submissão de um novo pedido de AIM em simultâneo em pelo menos 5 Estados-membros. Com a alteração introduzida pela Diretiva (CEE) 83/570 este número foi reduzido para dois. O objetivo do procedimento multiestado foi o de facilitar a concessão de AIM para o mesmo medicamento nos Estados-membros, o que contribuiria para a livre circulação de medicamentos. Os requerentes poderiam, não obstante, continuar a utilizar o procedimento de AIM nacional independentemente de uma mesma AIM ter sido autorizada num outro Estado-membro, mesmo se nos termos do procedimento multiestado.

Não se identificam nas diretivas iniciais para o procedimento multiestado disposições respeitantes à alteração dos termos de AIM, comportando-se as AIM nos termos do procedimento multiestado, após a autorização, como AIM não relacionadas. O procedimento multiestado em que se procurou promover decisões harmonizadas entre os Estados-membros com recurso ao Comité das Especialidades Farmacêuticas foi-o no sentido de autorização de novas AIM, ou de divergência sobre a suspensão ou a revogação de AIM. A aprovação de AIM nacionais aquando do procedimento multiestado para um mesmo medicamento constituía um fator de desarmonização, uma vez que a AIM poderia naturalmente em resultado de avaliações independentes de alterações, entre os Estados-membros, ficar desarmonizada. Esta é uma situação que se verifica ainda atualmente para um mesmo medicamento autorizado por procedimento nacional em diferentes Estados-membros, em que apesar na submissão de pedidos de alteração idênticos, devido às avaliações puramente nacionais a aprovação destes pedidos pode não ser igual em diferentes Estados-membros.

A referência à atualização de AIM através de alterações surge na Diretiva (CEE) 83/570, que determinava no artigo 9ºA aditado à Diretiva (CEE) 65/65 a submissão de alterações no que respeita ao controlo dos medicamentos atendendo ao estado de avanço da técnica e do progresso da ciência. É a Diretiva (CEE) 93/39 que vem posteriormente (artigo 15º) requerer que qualquer pedido de alteração seja apresentado a todos os Estados-membros que tenham já autorizado o medicamento, isto é, que após a AIM nos termos do PRM (que substituiu o procedimento multiestado) seja mantida a harmonização das AIM por meio da submissão das alterações em todos os Estados-membros em que o medicamento está

autorizado. A introdução dos procedimentos relativos a estas alterações aos termos de AIM foi efetuada por meio do Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão (37).

A harmonização nos procedimentos de AIM abrange também as alterações em que é necessário a submissão de um novo pedido de AIM (extensões de AIM). No caso de medicamentos harmonizados pelo PRM a extensão recai sobre um dossier inicial que já se encontra harmonizado nos Estados-membros. O mesmo pode não suceder se o pedido de extensão por PRM se referir a uma AIM inicial autorizada nos termos de um procedimento nacional nos diferentes Estados-membros incluídos no procedimento. Caso o requerente pretenda aprovar a extensão em mais do que um Estado-membro por um PRM a submissão de um pedido nestes termos requer que o requerente proceda primeiro a uma harmonização do RCM aprovado nas AIM nacionais de modo a basear o seu pedido em todos os Estados-membros no mesmo dossier. (38)

O documento orientador do CMDh *Extension applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures* (39) contém instruções aos requerentes sobre as alterações a uma AIM correspondentes, nos termos do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão (40), a uma extensão de AIM inicialmente aprovada por PRM/PDC. Ao novo pedido de AIM (extensão) aplica-se o PRM/PDC de acordo com os artigos 28º a 39º da Diretiva (CE) 2001/83. Um pedido de extensão diretamente num Estado-membro envolvido não é possível, podendo este pedido ser submetido nacionalmente apenas no EMR a partir do qual pode ser aplicado um PRM para os EME. Em alternativa pode ser iniciado um PDC para a extensão. Neste mesmo documento são informados os requerentes que a extensão de AIM aprovadas nos termos de um procedimento nacional pode ser efetuada através da submissão de uma extensão por procedimento nacional, PRM ou PDC sendo referido tal como na Comunicação da Comissão 98/C 229/03 (38) que a informação do medicamento (RCM, FI e rotulagem) das AIM iniciais tem que ser harmonizadas *a priori* nos Estados-membros (através de alterações nacionais, pelo PRM ou por um procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 30º da Diretiva (CE) 2001/83).

A autorização por PRM/PDC de uma extensão de linha de AIM inicial aprovada nos termos de um procedimento nacional, é uma AIM por PRM/PDC cuja harmonização é assegurada através da submissão das alterações em todos os Estados-membros. As AIM iniciais permanecem nacionais sendo recomendado pelo CMDh que a harmonização alcançada nas AIM nacionais para permitir a extensão por PRM/PDC seja efetuada através da submissão de alterações em todos os Estados-membros em que estão autorizadas pelo procedimento de partilha de trabalho previsto no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.

Sobre a harmonização relacionada com as alterações há ainda a referir que os procedimentos das alterações aos termos de AIM foram harmonizados na União com a alteração do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão pelo Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão. Este regulamento procedeu à substituição dos procedimentos nacionais que cada Estado-membro aplicava às suas AIM nacionais por procedimentos comuns europeus, tratando-se por isso de uma harmonização procedimental.

A manutenção da harmonização de AIM através da submissão de alterações em todos os Estados-membros não está limitada apenas aos medicamentos cuja AIM foi originalmente obtida nos termos do PRM/PDC.

Um medicamento com AIM nacional em diferentes Estados-membros ou com AIM nacionais e por PRM em diferentes Estados-membros, a que seja aplicado um procedimento de harmonização completa do RCM, FI e rotulagem por um procedimento de arbitragem conforme o artigo 30º ou o número 1 do artigo 31º da Diretiva (CE) 2001/82, passa a fazer parte de uma AIM que segue o PRM em todos os Estados-membros em que as AIM estavam autorizadas (41) (42). A harmonização destas AIM passa a ser assegurada pelo facto de passarem a PRM, uma vez que as alterações aos termos de AIM são agora obrigatoriamente submetidas a todos os Estados-membros.

Os medicamentos autorizados pelo procedimento de concertação, ou seja, que foram objeto de uma AIM nacional após a opinião do comité, foram convertidos no procedimento de reconhecimento mútuo pela aplicação do artigo 15ºB da Diretiva (CEE) 93/39 que estendeu a estes medicamentos o procedimento obrigatório de submissão de alterações em todos os Estados-membros (38) (43). A este propósito refere a Comunicação da Comissão 94/C 82/04 (44) que os medicamentos de concertação beneficiaram de um procedimento comunitário que visava decisões nacionais harmonizadas sendo aplicável o procedimento de submissão de alterações no PRM para assegurar a harmonização necessária.

O PRM/PDC como um procedimento agregador para a harmonização das AIM nacionais é ainda o recetor das AIM nacionais harmonizadas proactivamente por força da arbitragem europeia ao abrigo do número 2 do artigo 30º da Diretiva (CE) 2001/83 alterada pela Diretiva (CE) 2004/27, o qual institui a identificação anual de uma lista de medicamentos relativamente aos quais devem ser elaborados resumos das características do medicamento harmonizados. A aplicação desta harmonização aos medicamentos de referência aprovados na União com AIM nacionais permite a harmonização em todos os Estados-membros não só destes medicamentos mas também dos medicamentos genéricos que os utilizaram como medicamentos de referência. Esta medida pode assim ser interpretada como um meio para a harmonização de AIM aprovadas durante a vigência do procedimento multiestado e durante o período de transição do procedimento de reconhecimento mútuo em que continuava a ser permitida a submissão de AIM nacionais mesmo para medicamentos com AIM noutro Estado-membro.

A transferência de AIM nacionais para PRM obriga à escolha pelo titular de AIM de um Estado-membro de referência responsável pelo PRM. Nesta escolha pode suceder que nem todas as dosagens e formas farmacêuticas estejam autorizadas num mesmo Estado-membro. Nestes casos não sendo possível um único EMR não é possível um PRM único para todas as AIM sendo necessário que os diferentes EMR cooperem para manter a harmonização das AIM ou que o titular utilize a facilidade introduzida pelo Regulamento (CE) n.º 1234/2008 de partilha de trabalho nas alterações (40). Em alternativa é possível também que o titular obtenha autorização das dosagens e formas farmacêuticas em falta num Estado-membro por PRM, com o objetivo de ter aprovadas em simultâneo num mesmo Estado-membro todas as dosagens e formas farmacêuticas e assim obter um PRM único.

Deste modo, no aspeto a que se fez referência até ao momento, a evolução da legislação foi no sentido de garantir a harmonização nas atividades regulamentares após a AIM. Em simultâneo a evolução da legislação no que concerne a harmonização seguiu também o propósito de garantir que após uma AIM, a harmonização é mantida na submissão de novos pedidos de AIM subsequentes.

O procedimento de reconhecimento mútuo introduzido pela Diretiva (CEE) 93/39, permitia a um Estado-membro suspender a análise de um pedido de AIM submetido a partir de 1 de janeiro de 1995 quando tivesse conhecimento que um mesmo pedido se encontrava já em análise por outro Estado-membro, a fim de aguardar o relatório de avaliação elaborado pelo outro Estado-membro (artigo 7.º da Diretiva (CEE) 65/65 na redação dada pela Diretiva (CEE) 93/39). Caso o Estado-membro não pudesse reconhecer por motivos de risco para a saúde pública a decisão do outro Estado-membro e o RCM por este aprovado, aplicar-se-ia o procedimento de arbitragem europeia com avaliação pelo Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano e decisão da Comissão Europeia dirigida aos Estados-membros.

O artigo 7.ºA aditado à Diretiva (CEE) 65/65 pela Diretiva (CEE) 93/39, obrigou os Estados-membros a aplicar a partir de 1 de janeiro de 1998 o procedimento de reconhecimento mútuo quando tivessem conhecimento que o mesmo pedido foi autorizado noutro Estado-membro.

Deste modo, findo o período de transição entre 1 de janeiro de 1995 e 1 de janeiro de 1998 os pedidos de AIM por procedimento nacional ficaram limitados à fase inicial do PRM, a medicamentos comercializados apenas num Estado-membro e extensões de AIM quando as AIM iniciais são nacionais e não é efetuada uma harmonização nos Estados-membros para permitir a utilização do PRM/PDC. Durante o período transitório os requerentes de AIM poderiam optar pela utilização do PRM ou do procedimento independente nacional para aceder ao mercado dos diferentes Estados-membros. Neste aspeto o período transitório assemelhou-se ao período de aplicação do procedimento multiestado em que as diretivas aplicáveis não incluíam disposições que impedissem um titular de uma AIM de submeter também pedidos de AIM nacionais para um mesmo medicamento, os quais como acima se viu contribuem para a existência de desarmonização.

Com a Diretiva CE 2004/27 a ação de um Estado-membro sobre um pedido de AIM de um medicamento que está já autorizado noutro Estado-membro ganha um peso reforçado ao ser previsto no artigo 18º a recusa do pedido se não tiver sido apresentado pelo PRM, procedimento que permite manter a harmonização do medicamento. O texto anterior no código comunitário na Diretiva (CEE) 2001/83 requeria que o Estado-membro mantivesse o pedido e solicitasse ao EMR o envio de relatório de avaliação com base no qual poderia ser reconhecida a AIM.

Por esta via verifica-se que a harmonização após a aprovação de uma AIM em caso de submissão de pedidos de AIM subsequentes noutros Estados-membros para o mesmo medicamento passou a ser assegurada com a obrigação de aplicação do PRM.

A identificação de AIM noutros Estados-membros era efetuada pela apresentação, de acordo com o número 11 do segundo parágrafo do artigo 4.º da Diretiva (CEE) 65/65 alterada pela Diretiva (CEE) 93/39, de cópia de AIM emitida por outro Estado-membro e/ou de uma lista dos Estados-membros em que estavam em avaliação pedidos de AIM.

Para impedir que haja um afastamento da obrigação da apresentação desta informação em resultado da aprovação de AIM do mesmo medicamento para um outro titular, foi clarificado na Comunicação da Comissão 98/C 229/03 que os requerentes que pertençam a uma mesma empresa, mesmo grupo de empresas, ou que não pertencendo à mesma empresa ou mesmo grupo tenham concluído acordos entre si (por exemplo uma concessão) ou que apliquem práticas concertadas em relação à introdução do medicamento no mercado de diferentes Estados-membros, devem ser considerados como uma entidade única para efeito de apresentação da supra referida informação.

Fica assim limitado o contornar da legislação sobre o PRM de que resultaria uma desarmonização de AIM de um medicamento.

A Comunicação da Comissão 98/C 229/03 referindo-se ao PRM introduzido pela Diretiva (CEE) 93/39, clarifica sobre os procedimentos simplificados de AIM, que a utilização do PRM pode ser efetuado apenas nos Estados-membros em que o medicamento original/de referência esteja autorizado sendo a harmonização do medicamento original/de referência em resultado de um PRM ou procedimento comunitário condição suficiente para verificação da semelhança fundamental com o medicamento original/de referência (exigência da legislação para utilização de um procedimento simplificado de AIM). É ao requerente que compete demonstrar a semelhança fundamental com o medicamento de referência. Tal como mencionado no *Informed Consent Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures Recommendations do CMDh* (45), no caso de o medicamento de referência ter sido aprovado por procedimento nacional a submissão de um consentimento informado por procedimento descentralizado requer confirmação por parte do requerente que a informação farmacêutica, pré-clínica e clínica do dossier de referência é idêntico nos Estados-membros envolvidos, caso contrário o pedido deverá ser considerado inválido.

Nos procedimentos de associação fixa em que estão autorizados para uma ou mais substâncias ativas medicamentos com um RCM harmonizado, a Comunicação da Comissão 98/C 229/03 aponta aos Estados-membros a obrigação de ter em consideração a harmonização já alcançada na avaliação de um dos constituintes da associação. Não sendo esta harmonização respeitada fica sujeita à possibilidade de aplicação de um procedimento de arbitragem europeia para harmonização.

Nas submissões de pedidos AIM com dispensa de ensaios que recorrem a um medicamento de referência, constitui um factor de harmonização do mercado Europeu a possibilidade de referência a um medicamento de referência aprovado num outro Estado-membro quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado no Estado-membro em que um pedido seja submetido. Esta utilização de um medicamento de referência europeu foi introduzido pela Diretiva (CE) 2004/27.

HARMONIZAÇÃO NO PROCEDIMENTO CENTRALIZADO

A harmonização permitida pelo procedimento centralizado constituiu um avanço muito significativo ao disseminar esta harmonização obrigatoriamente por todos os países da União (e do EEE). Não é por isso de deixar de relevar a preocupação em manter esta harmonização.

A harmonização após a aprovação de uma AIM em caso de submissão de pedidos de AIM subsequentes é assegurada também no procedimento centralizado quando a sua utilização é opcional. Não é permitida a existência simultânea de AIM nacional (PRM/PDC/nacional) e pelo procedimento centralizado para o mesmo medicamento, exceto se as indicações terapêuticas não forem as mesmas. Esta clarificação foi emitida pela Comunicação da Comissão 98/C 229/03. De acordo com esta comunicação a possibilidade de escolha do procedimento centralizado ou do nacional não permite a coexistência de AIM por diferentes procedimentos, não sendo possíveis, uma vez autorizada uma AIM por procedimento centralizado, avaliações científicas e decisões adicionais para o mesmo medicamento.

Esta comunicação da CE clarifica que no caso de pedidos de autorização simplificados que utilizem como medicamento de referência um medicamento autorizado por procedimento centralizado, decorre das subalíneas i) – consentimento informado e iii) – pedido genérico do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Diretiva (CEE) 65/65, na redação dada pela Diretiva (CEE) 81/21 que aqueles só podem ser submetidos pelo mesmo procedimento centralizado, dado que apenas a autoridade que avaliou e emitiu a autorização original detém o dossier do medicamento relativamente ao qual se advoga similaridade essencial.

Em consequência a harmonização inerente ao procedimento centralizado não poderá ser comprometida por meio da submissão de AIM por PRM/PDC/nacional quer para o mesmo medicamento já autorizado nos termos do procedimento centralizado, quer para pedidos simplificados que referem medicamentos aprovados nos termos do procedimento centralizado.

A revisão do sistema no Regulamento (CE) n.º 726/2004 introduziu a possibilidade de os genéricos de medicamentos centralizados serem autorizados pelos PRM/PDC/nacional. Nos considerandos deste regulamento manifesta-se que o alargamento destes pedidos ao PRM/PDC/nacional é efetuada no pressuposto de que a harmonização atingida na altura da avaliação do medicamento de referência e os resultados dessa avaliação sejam integralmente preservados. Nesse sentido o número 3 do artigo 3º deste regulamento estabelece como condições para a autorização pelos Estados-membros de genéricos de medicamentos de referência autorizados nos termos do procedimento centralizado, a aprovação de um RCM perfeitamente conforme com o do medicamento centralizado e a utilização do mesmo nome para o medicamento em todos os Estados-membros em que o pedido tenha sido apresentado.

A dispensa de apresentação de ensaios aplica-se ainda aos medicamentos em que são associadas substâncias ativas conhecidas mas ainda não associadas para fins terapêuticos (alínea b) do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Diretiva (CEE) 65/65, na redação dada pela Diretiva (CEE) 81/21), em que é dispensada a apresentação da documentação relativa a cada um dos componentes. Recorrendo novamente à mesma comunicação da CE que se tem vido a referir, por motivo de coerência, transparência e preservação da unidade do mercado único, a CE considera que deve ser utilizado o procedimento centralizado quando o medicamento inclui pelo menos uma substância ativa que é já objeto de uma autorização europeia especialmente se as indicações terapêuticas forem do terceiro nível da classificação ATC. Caso não seja submetido um pedido centralizados as indicações terapêuticas aprovadas pela União não devem ser

incluídas na AIM nacional, podendo a CE iniciar um procedimento de arbitragem a fim de preservar a coerência e a transparência.

Nas associações fixas existe em consequência uma preocupação de manter uma harmonização com aquela que foi atingida na altura da avaliação do medicamento com a substância ativa objeto de uma autorização europeia.

Por último sobre o procedimento centralizado, o *Notice to Applicants* (43) apresenta a interpretação da CE que não é possível após a submissão de um pedido por procedimento centralizado que tenha sido rejeitado ou retirado pelo requerente após avaliação do dossier pela Agência Europeia de Medicamentos, ser posteriormente submetido pelo PRM/PDC. Contudo se forem adicionados ao dossier novos estudos pré-clínicos e clínicos este é considerado um novo dossier podendo ser escolhido o procedimento centralizado ou PRM/PDC se o procedimento centralizado não for obrigatório. Esta interpretação está de acordo com a interpretação da CE na comunicação 98/C 229/03 no sentido em que não devem ser possíveis avaliações científicas e decisões adicionais para o mesmo medicamento que foi objeto de avaliação pela Agência Europeia de Medicamentos.

Os Procedimentos de Arbitragem Europeia

A harmonização inicial dos procedimentos de AIM caracterizou-se pela adoção de procedimentos tendentes a promover a discussão entre os Estados-membros e a adoção de decisões harmonizadas. Estas constituíam decisões nacionais, pelo que não obstante à adoção dos referidos procedimentos, os Estados-membros detinham a faculdade de continuar a adotar decisões que poderiam ser divergentes (desarmonizadas) entre si.

De facto, a consulta ao comité das especialidades farmacêuticas quer no procedimento multiestado, introduzida pela Diretiva (CEE) 75/319, quando um dos Estados-membros considerava não poder conceder a autorização, ou no caso de um ou vários Estados-membros suspenderem ou revogarem uma autorização enquanto outros a mantêm válida, tinha como objetivo promover a adoção de posições harmonizadas entre os Estados-membros. Contudo, cada Estado-membro poderia adotar uma decisão no sentido ou contrária ao parecer do comité podendo por isso resultar em decisões não harmonizadas entre os Estados-membros.

A leitura destas disposições remete para alguns elementos presentes nos atuais procedimentos europeus de arbitragem, por exemplo a emissão de pareceres por um comité de abrangência europeia e a solicitação de parecer sobre questões de interesse comunitário correspondente atualmente a arbitragem de artigo 31º.

A Diretiva (CEE) 93/39 veio alterar a faculdade de os Estados-membros poderem adotar decisões divergentes ao introduzir procedimentos de arbitragem para dirimir estas divergências, decorrentes dos quais resultam decisões harmonizadas ao nível da União. Foram introduzidos, por um lado, procedimentos de arbitragem europeia que conduzem a uma decisão comum da Comissão Europeia, dirigida aos Estados-membros, sobre o pedido, suspensão ou revogação de AIM em caso de divergência e, por outro lado, procedimentos de arbitragem para a harmonização de AIM concedidas pelos Estados-membros.

De acordo com a Diretiva (CEE) 93/39, no interesse da saúde pública e dos consumidores de medicamentos, importa que as decisões de AIM assentem exclusivamente em critérios de eficácia, qualidade e segurança que foram amplamente harmonizados pelas Diretivas (CEE) 65/65, 75/319 e 75/318. A mesma diretiva considera ainda que a AIM de um Estado-membro deve em princípio ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento em questão possa constituir um risco para a saúde pública relativa à eficácia, qualidade e segurança do medicamento. Em caso de divergência neste reconhecimento, o comité das especialidades farmacêuticas deveria proceder a uma análise científica da questão, que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria que vincule os Estados-membros em questão. A natureza vinculativa desta decisão é a diferença essencial, no que à harmonização diz respeito, entre os procedimentos iniciais de AIM e o aditamento de arbitragem aos procedimentos de AIM.

A Diretiva (CEE) 93/39 introduziu a possibilidade de arbitragem nos seguintes casos:

- Divergência entre os Estados-membros sobre o deferimento de uma AIM, com fundamento em risco para a saúde pública, aplicável ao procedimento de reconhecimento mútuo de AIM (atual número 4 do artigo 29.º da Diretiva (CE) 2001/83, na sua redação atual)

- Quando tenham sido adotadas pelos Estados-membros decisões divergentes sobre AIM, relativamente à sua autorização, suspensão ou retirada do mercado (atual número 1 do artigo 30.º da Diretiva (CE) 2001/83, na sua redação atual, denominada de arbitragem de harmonização e que prevê igualmente a promoção da harmonização dos medicamentos autorizados na União por meio da atribuição ao CMDh da responsabilidade de elaboração de listas de RCM para harmonização)

- Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação da AIM mercado ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender a informações sobre dados de farmacovigilância (artigo 31.º da Diretiva (CE) 2001/83, na sua redação atual e artigo 107.ºI da mesma diretiva no caso de procedimento urgente da União em resultado da avaliação de dados de farmacovigilância).

- Às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado (atualmente a arbitragem sobre pedidos de alteração aplica-se apenas a alterações de tipo II ou alterações pelo procedimento de partilha de trabalho aprovadas por PRM e PDC – artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão.

Especificamente no que respeita às alterações aos termos de AIM, o Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão adotou medidas adequadas à análise das alterações aos termos de AIM que beneficiaram do PRM incluindo a aplicação do procedimento de arbitragem àqueles pedidos, determinada pela Diretiva (CEE) 93/39. Neste regulamento a arbitragem aplica-se quer às alterações menores (do tipo I) quer às alterações maiores (do tipo II).

Na adaptação dos procedimentos relativos à análise de alterações dos termos de AIM pelo Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão (46), as alterações menores do tipo I foram

subdivididas em alterações menores de tipo IA e de tipo IB, podendo uma arbitragem ser iniciada apenas para as alterações menores de tipo IB e maiores de tipo II. Já no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão cessou a possibilidade de início de uma arbitragem para alterações menores de tipo IB.

Com a impossibilidade de início de uma arbitragem para as alterações menores, o efeito de harmonização introduzido por esta disposição legal parece perder-se para este tipo de pedidos, contudo a harmonização mantém-se por um recurso de natureza similar segundo o qual compete apenas ao Estado-membro de referência a decisão final sobre os pedidos de alteração de tipo IA e de tipo IB em nome dos Estados-membros envolvidos. Esta alteração na legislação pode ser interpretada como uma medida de simplificação associada à classificação das alterações com base no risco para a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, bem como, simultaneamente, na confiança estabelecida entre os Estados-membros e maturidade alcançadas no decurso do longo processo de harmonização dos procedimentos de AIM.

Os medicamentos autorizados nos termos do procedimento centralizado foram igualmente objeto da introdução de um procedimento de arbitragem no respetivo Regulamento (CEE) n.º 2309/93. Atualmente esta arbitragem corresponde ao artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004. Na arbitragem ao abrigo deste artigo é possível abranger na harmonização, isto é, no mesmo procedimento, um conjunto de medicamentos autorizados nos termos do procedimento centralizado com a mesma substância ativa ou uma classe terapêutica incluindo diversas substâncias ativas.

A Harmonização Através da Autorregulação

A harmonização dos procedimentos de AIM não decorre apenas das disposições introduzidas pela legislação. As autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica cooperam no desenvolvimento e aplicação de procedimento harmonizados com mais-valia para ambas as partes. Estes procedimentos traduzem-se maioritariamente em procedimentos de partilha de trabalho que promovem simultaneamente a harmonização dos procedimentos regulamentares, bem como da avaliação técnico-científica pela interação entre os Estados-membros na avaliação de um mesmo pedido. Em particular os procedimentos de partilha de trabalho são similares ao PRM no aspeto em que se baseiam num Estado-membro responsável pela coordenação do procedimento e avaliação técnico-científica (EMR no PRM).

PARTILHA DE TRABALHO NA AVALIAÇÃO DO DOSSIER PRINCIPAL DA SUBSTÂNCIA ATIVA

O dossiê principal da substância ativa (*active substance master file – ASMF)* é um dos elementos que pode constar num dossiê de AIM, constituindo o módulo 3.2.S do CTD.

Um mesmo ASMF pode ser submetido em diferentes pedidos de AIM e subsequentemente, as respetivas atualizações, em diferentes alterações aos termos de AIM, sendo objeto de uma avaliação separada em cada um dos pedidos. Desta situação podem resultar decisões inconsistentes entre os Estados-membros sobre os mesmos dados científicos e uma frequência elevada de atualização do ASMF porque existindo o ASMF em diferentes AIM a

sua alteração em função de cada avaliação obriga ao fabricante titular promover a atualização em cada AIM das sucessivas versões do ASMF. Para os Estados-membros verifica-se uma duplicação de trabalho quer na avaliação inicial quer na submissão das atualizações dos ASMF, sucedendo que a mesma atualização efetuada em resultado da avaliação por um Estado-membro vai ser avaliada por outro Estado-membro que receber o pedido de atualização do ASMF.

O grupo de trabalho do CMDh para os ASMF estabeleceu um procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de ASMF com os seguintes objetivos (47):

- Harmonizar a avaliação de ASMF
- Diminuir a frequência de atualização de ASMF
- Diminuir os recursos necessários e a carga regulamentar dos ASMF sobre as autoridades competentes, titulares de ASMF e titulares de AIM

Presentemente de acordo com o procedimento aprovado pelo CMDh - *The worksharing procedure for the assessment of Active Substance Master File (ASMF)* (48), o procedimento de partilha de trabalho aplica-se apenas aos pedidos de AIM pelo procedimento centralizado e descentralizado e respetivas alterações aos termos de AIM de novos ASMF, definidos como ASMF que não foram anteriormente objeto de avaliação de uma nova AIM ou alteração no contexto de um procedimento centralizado, PRM ou PDC, sendo aceite que possa ter sido avaliado num procedimento nacional.

A identificação dos ASMF que seguem este procedimento é assegurado através de:

- Atribuição de um número europeu ao ASMF
- Formulário de submissão que identifica se foi atribuído ao ASMF um número europeu e se foi anteriormente objeto de avaliação na europa
- Repositório dos relatórios de avaliação de ASMF onde são disponibilizados os pareceres dos Estados-membros elaborados num modelo de parecer harmonizado

A partilha dos relatórios de avaliação incluídos no repositório pode ser feita entre os Estados do Espaço Económico Europeu (EEE), Agência Europeia de Medicamentos e a divisão de certificação de substâncias da Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (*European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare – EDQM*). Na prática, a partilha de relatórios de avaliação permite que num pedido de AIM/alteração o ASMF não seja avaliado mas seja utilizado o relatório de avaliação do ASMF por partilha de trabalho, com consequente harmonização da avaliação de ASMF entre os Estados-membros.

PLANOS DE GESTÃO DO RISCO

Os planos de gestão do risco (PGR) incluem, entre outros elementos, a identificação dos riscos importantes conhecidos, riscos potenciais e informação em falta sobre o medicamento relevantes para a gestão do seu risco (*safety concerns*).

Nos planos de gestão do risco de medicamentos com a mesma substância ativa e indicações terapêuticas, em particular no caso dos medicamentos genéricos, as *safety concerns* identificadas seriam semelhantes, contudo verifica-se que tal não acontece.

Na nota do CMDh sobre o procedimento de publicação de uma lista de *safety concerns* aprovadas nos PGR – *Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product* (49), reconhece-se que a submissão de PGR para a mesma substância ativa por diferentes procedimentos com diferentes EMR resultou na desarmonização dos PGR aprovados. A existência de pouca informação pública sobre os PGR aprovados, particularmente de medicamentos de referência para medicamentos genéricos, é identificada como uma dificuldade para a elaboração dos PGR.

A publicação de uma lista com os *safety concerns* aprovados pelo CMDh tem como objetivo permitir que os Estados-membros e empresas possam basear a sua avaliação ou preparação de PGR nesta informação para uma maior harmonização dos PGR (49).

Neste procedimento participam os Estados-membros e as empresas através do envio ao CMDh das *safety concerns* aprovadas, constituindo por isso um bom exemplo de cooperação no desenvolvimento de procedimentos mais harmonizados.

A *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V – Risk management systems* (Rev 2) (50) informa nas instruções aos requerentes sobre a elaboração de PGR para medicamentos genéricos que para algumas secções pode ser aplicada a informação do PGR do medicamento de referência ou da lista do CMDh caso o medicamento de referência não tenha um PGR. A harmonização que estas instruções pretendem promover só é possível de facto com o procedimento estabelecido para a elaboração de uma lista pública de *safety concerns,* a qual contudo está dificultada pela observação que a lista apresenta para a mesma substância ativa PGR com informações diferentes.

O CMDh promove atualmente um aprofundamento da harmonização dos PGR para os medicamentos genéricos. Este procedimento procurará responder aos seguintes pontos que podem ser relacionados com a harmonização (51):

- Elevada carga de trabalho para os Estados-membros na avaliação de PGR para pedidos de medicamentos genéricos
- Inconsistências na lista de *safey concerns* publicada, isto é, informação diferente entre medicamentos genéricos mas também nos medicamentos de referência

O trabalho para um novo procedimento incluirá o desenvolvimento de um PGR para medicamentos genéricos a partir de PGR de medicamentos inovadores que vão perder a proteção de dados, para utilização nos pedidos de AIM de medicamentos genéricos. Será também efetuada uma revisão da atual lista de *safety concerns* para harmonização da informação em cada substância ativa.

PARTILHA DE TRABALHO NA AVALIAÇÃO DE RELATÓRIOS PERÍÓDICOS DE SEGURANÇA

Em 2002 foi iniciado um procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de relatórios periódicos de segurança (RPS), caracterizado pela harmonização da data de

submissão dos RPS para uma mesma substância ativa ou combinação de substâncias ativas que determinava a submissão simultânea dos RPS a todos os Estados-membros pelos titulares de AIM (52). A cada substância/combinação de substâncias foi atribuído um Estado-membro responsável pela avaliação de todos os RPS, que atua como um EMR (53). Este procedimento, iniciado com o objetivo de partilhar os recursos dos Estados-membros na avaliação dos relatórios veio contribuir para a harmonização da avaliação da informação de segurança incluída nos RPS ao nível da União. A lista de datas harmonizadas para a submissão dos RPS foi elaborada com o apoio de associações de indústria farmacêutica (52).

Este procedimento de partilha de trabalho implementado por meio da colaboração entre os Estados-membros e a indústria farmacêutica evoluiu de um procedimento voluntário de autorregulação para um procedimento único obrigatório de avaliação de RPS introduzido pela Diretiva (UE) 2010/84/EU (35). Se atentarmos o procedimento instituído por esta diretiva, caracteriza-se fundamentalmente do mesmo modo que o procedimento de partilha de trabalho: atribuição de uma data harmonizada para submissão simultânea de todos os RPS de uma substância/combinação de substâncias (lista das datas de referência da União - *Union reference date (EURD) list*) e sua avaliação por um EMR ou pela Agência Europeia de Medicamentos se estiverem incluídos medicamentos autorizados nos termos do procedimento centralizado – procedimento de avaliação única de RPS (*PSUR single assessment (PSUSA) procedure*) (54).

No considerando (24) da Diretiva (UE) 2010/84 refere-se ser necessário que as autoridades competentes partilhem mais amiúde os recursos disponíveis devendo prever-se uma avaliação única para os RPS no caso de medicamentos autorizados em mais de um Estado--membro. A partilha de recursos foi precisamente, como acima se referiu, o objetivo inicial do procedimento de partilha de trabalho de RPS. Na mesma diretiva o considerando (15) refere que a fim de ser evitado a duplicação de esforços o CMDh passa a aprovar uma posição única em relação a avaliações de farmacovigilância, sendo o acordo neste grupo de coordenação suficiente para que as medidas de farmacovigilância sejam aplicadas na União. Caso não haja acordo no grupo de coordenação aplica-se uma decisão da CE, o que à semelhança do procedimento de arbitragem de AIM no CMDh vem prever uma disposição para garantir que seja alcançado em caso de desacordo entre os Estados-membros uma decisão harmonizada em toda a União.

O procedimento de partilha de trabalho continua a ser utilizado atualmente para as situações em que a data de submissão dos RPS antecede a data inserida na lista EURD, situação em que o PSUSA não pode ser aplicado porque a inclusão da data na lista EURD tem força legal apenas 6 meses após a alteração da lista EURD (55). Em caso de alguma divergência no relatório de avaliação do EMR que possa resultar em opiniões diferentes (desarmonizadas) entre os Estados-membros pode ser pedido pelo EMR um aconselhamento ao PRAC (55).

O procedimento de partilha de trabalho de RPS e o PSUSA embora resultem numa avaliação harmonizada dos dados de farmacovigilância não são procedimentos de harmonização de AIM. No decurso da avaliação dos RPS o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância pode identificar desarmonização na informação dos medicamentos de uma substância/combinação de substâncias ativas, contudo a decisão sobre o PSUSA

aplica-se apenas à avaliação dos dados de farmacovigilância e não à harmonização do RCM e FI dos medicamentos. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância pode concluir também na sua recomendação, face à avaliação que efetuou para uma substância ativa, que a mesma alteração ao RCM se aplica também à combinação de substâncias ativas e vice-versa.

Nestas situações e devido às atribuições que o CMDh tem na harmonização dos medicamentos, para além da publicação das posições do CMDh adotadas sobre recomendações do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o CMDh publica também informação no sentido de promover a harmonização dos medicamentos, como exemplificado nas figuras 3 a 7.

6.2.3.2. Oxybutynin - EMEA/H/C/PSUSA/00002253/201707

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)
EMA/CMDh/213872/2018 Page 22/29

The PRAC noted that the information from the previously finalised PSUR worksharing procedures is not reflected in the PI of all products. In accordance with Article 16 of Regulation 726/2004 and Article 23 of Directive 2001/83/EC, the marketing authorisation holders are reminded of the obligation to keep the product information up to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal established in accordance with Article 26, and/or the CMDh webpage.

Figura 3: excerto da ata da reunião do CMDh relativa à reunião de 19 a 21 de março de 2018 (56) sobre a necessidade de os titulares de AIM procederem à atualização da informação de medicamentos com oxibutinina de acordo com um procedimento de partilha de trabalho anterior ao PSUSA, na sequência da identificação neste último procedimento de medicamentos desarmonizados.

Fixed dose combination products containing simvastatin

In the framework of the PSUSA for simvastatin, the PRAC considered that the risk of anaphylaxis would also be relevant to be included in the fixed dose combinations of simvastatin, if it is not already included, as anaphylaxis is considered as an important identified risk.

The following wording should be used in the product information of products containing the combination simvastatin/ezetimibe:

Summary of product characteristics

- Section 4.8

Post-marketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported in post-marketing use with simvastatin/ezetimibe or during clinical studies or post-marketing use with one of the individual components.

//...

Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia; erythema multiforme; rash; urticaria; angioedema

Immune system disorders: hypersensitivity, including anaphylactic reactions; **anaphylaxis (very rare)**

Package leaflet

- Section 4

Like all medicines, <productname> can cause side effects, although not everybody gets them (see Section 2, What you need to know before you take <productname>).

//...

Additionally, the following side effects have been reported in people taking either simvastatin/ezetimibe or medicines containing the active ingredients ezetimibe or simvastatin:

//...

- a hypersensitivity reaction including some of the following: hypersensitivity (allergic reactions including swelling of the face, lips, tongue and/or throat which may cause difficulty in breathing or swallowing and requires treatment immediately **(angioedema), a serious allergic reaction which causes difficulty in breathing or dizziness (anaphylaxis, which may affect up to 1 in 10000 people, and anaphylactic reactions)**, pain or inflammation of the joints, inflammation of blood vessels, unusual bruising, skin eruptions and swelling, hives, skin sensitivity to the sun, fever, flushing, shortness of breath and feeling unwell, lupus-like disease picture (including rash, joint disorders, and effects on white blood cells))

Valid for fixed dose combinations containing simvastatin and ezetimibe

Figura 4: excerto do comunicado de imprensa do CMDh de 14 de dezembro de 2017 (57) sobre a aplicação das conclusões de um PSUSA para a substância ativa sinvastatina às associações fixas com sinvastatina.

CMDh positions following PSUSA procedure for nationally authorised products only

The CMDh, having considered the PSURs on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment reports, agreed by consensus on the variations of the marketing authorisations of medicinal products containing the following active substances:

- cetirizine / pseudoephedrine
- chlorquinaldol (vaginal tablet) / promestriene

The CMDh noted that the changes agreed as an outcome of the PSUSAs are only applicable to the combinations assessed and do not need to be implemented for products containing the mono-components or other combinations of the active substances.

It was further brought to the attention of the CMDh that the PRAC noted during the assessment of the PSUSA on cetirizine / pseudoephedrine that there is a discrepancy in the recommendation of use during pregnancy for the combination cetirizine / pseudoephedrine and all other medicinal products containing pseudoephedrine across the EU. SmPCs of pseudoephedrine-containing products (as a mono-substance or in combination) mention different information regarding the risk associated with pseudoephedrine. The CMDh requests MAH of pseudoephedrine-containing products (as a mono-substance or in combination) to review the available data and to align their product information with the necessary regulatory action, as appropriate. In accordance with Article 23 Directive 2001/83/EC and Article 16 of Regulation 726/2004 the marketing authorisation holders are reminded of the obligation to keep the product information to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal established in accordance with Article 26, and/or the CMDh webpage.

Figura 5: excerto do comunicado de imprensa do CMDh relativo à reunião de 12 a 14 de dezembro de 2016 (58) sobre a desarmonização de medicamentos com as substâncias ativas cetirizina e pseudoefedrina no que respeita à informação sobre a utilização na gravidez.

Fixed dose combination products containing amlodipine

In the framework of the PSUSA on amlodipine, the PRAC considered that the following risks should be reflected in the Product Information of fixed dose combinations containing amlodipine, since they are equally relevant for the combination products as the mono component:

- risk of amlodipine excretion into breast milk
- risk of drug interaction between amlodipine and rifampicin.

The updates should be in line with those proposed in the frame of the PSUSA on amlodipine and the same timelines apply.

Valid for all medicinal products containing amlodipine

Rifampicin containing products

In the framework of the PSUSA on amlodipine, the PRAC also considered that section 4.5 of the SmPC of products containing rifampicin as a single agent or in fixed dose combination with ethambutol, isoniazid, pyrazinamide should be updated in order to include amlodipine to the list of drugs affected by the rifampicin CYP inducing effect. The Package Leaflets should be updated accordingly. The same timelines as for the implementation of the PSUSA on amlodipine apply.

Valid for all medicinal products containing rifampicin

Figura 6: excerto do comunicado de imprensa do CMDh de 17 de outubro de 2017 (59) sobre a aplicação das conclusões de um PSUSA para a substância ativa amlodipina às associações fixas com amlodipina e aos medicamentos com a substância ativa rifampicina isolada ou em associação com etambutol, isoniazida ou pirazinamida.

Medicinal products containing ACE inhibitors

Following the finalisation of several PSUSAs, the CMDh was made aware that information from previously finalised procedure(s) by the originators is not reflected in the product information of all products (single active substance products and combinations).

For **quinapril and quinapril / hydrochlorothiazide (HCT)**, this relates to the addition of warnings regarding increased risk of angioedema with ACE inhibitor use and concomitant mTOR inhibitor or concomitant DPP-IV inhibitor therapy, risk of severe hyperkalaemia with the coadministration of ACE inhibitors and trimethoprim-containing products as well as warnings regarding drug interactions such as concomitant use of ACE inhibitors and NSAIDs and an increased risk of reduced kidney function and concerning quinapril / HCT only concomitant use of thiazides with digoxin or gout medications.
For **captopril / HCT**, this relates to the outcome of the Renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents Article 31 referral (EMEA/H/A-31/1370) and the outcome of previously finalised procedure(s) CMDh/PhVWP/031/2011 related to use in pregnancy and lactation and of the worksharing PSUR FR/H/PSUR/005/002 related to the adverse events glaucoma and myopia.
In addition, the PRAC considered that the risk of angioedema in case of concomitant use with mTOR inhibitors and the risk of hyperkalaemia in case of concomitant use with co-trimoxazole as recommended for the combination captopril / HCT would also be relevant to be included in the product information of the **captopril** single agent as well as in that of **all other ACE inhibitors**, as it is a class effect.

In accordance with Article 23 Directive 2001/83/EC the marketing authorisation holder(s) are reminded of the obligation to keep the product information to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal.
The CMDh requests concerned MAHs to harmonise the product information on these aspects using variation worksharing procedures, where possible.

Figura 7: excerto do comunicado de imprensa do CMDh relativo à reunião de 12 a 14 de dezembro de 2016 (58) sobre a desarmonização de medicamentos inibidores a enzima de conversão da angiotensina.

PARTILHA DE TRABALHO PARA O PROSSEGUIMENTO DE AVALIAÇÕES ÚNICAS DE RPS DE AIM NACIONIAS

Foi introduzido pelo CMDh um novo procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de dados de farmacovigilância adicionais cuja necessidade tenha sido identificada no decurso de uma avaliação única de RPS - *CMDh Guidance on the Informal Work-Sharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs* - PSUFU (60).

Durante um PSUSA pode ser identificada a necessidade de serem solicitados dados adicionais cuja avaliação não será possível concluir no decurso de um PSUSA. Com o novo procedimento pode ser recomendado pelo PRAC ao CMDh iniciar um PSUFU.

É interessante notar que o documento orientador do CMDh refere a necessidade de introdução deste procedimento devido à limitação dos procedimentos regulamentares disponíveis que se encontram previstos na legislação (partilha de trabalho de alterações, avaliação de sinal pelo PRAC, antecipar a submissão do próximo RPS ou iniciar um procedimento europeu de arbitragem). A criação do PSUFU surge assim de modo particular, do ponto de vista da harmonização, como uma resposta a limitações identificadas nos procedimentos de harmonização previstos na legislação.

À semelhança de outros procedimentos de partilha de trabalho, o PSUFU evita a duplicação de trabalho dos Estados-membros com risco de resultados divergentes que

dificultam a implementação, melhorando assim a consistência (harmonização) entre os Estados-membros (60). No PSUFU um Estado-membro atua como EMR responsável pela coordenação do procedimento e avaliação técnico-científica, havendo a possibilidade de solicitar aconselhamento ao PRAC como medida para contribuir para a harmonização neste procedimento.

O PSUFU constitui notoriamente o resultado de cooperação entre as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica no desenvolvimento e aplicação de procedimentos harmonizados.

PARTILHA DE TRABALHO NA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS PEDIÁTRICOS

O Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho (21), tem como objetivo aumentar a disponibilidade de medicamentos para a população pediátrica mas também melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica. Com esse fim o regulamento requer que as empresas que possuam dados sobre a segurança e eficácia de medicamentos na população pediátrica os submetam a todos os Estados-membros em que os medicamentos estejam autorizados, para que sejam avaliados e incluída informação, caso se justifique, na informação do medicamento para os profissionais de saúde e doentes/pais.

A submissão destes dados (estudos) é prevista nos artigos 45.º (estudos concluídos antes de 26 de janeiro de 2007, data de entrada em vigor do regulamento) e 46.º (estudos concluídos após 26 de janeiro de 2007), referindo ambos a necessidade de as autoridades competentes trocaram informações sobre os estudos e as suas implicações para as AIM sob coordenação da EMA. Esta referência manifesta uma preocupação com a harmonização da avaliação dos estudos na população pediátrica e implementação dos resultados na informação do medicamento.

Para que seja efetuada uma avaliação dos estudos pediátricos de modo harmonizado e coordenado o CMDh reviu o seu procedimento de partilha de trabalho sobre estes estudos (61) à luz dos requisitos do regulamento para os medicamentos pediátricos. Esta adaptação constitui assim uma aplicação de um procedimento harmonizado, cujo desenvolvimento não é previsto na legislação, mas que procura dar resposta a um requisito de harmonização inerente à própria legislação (62) (63).

O procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de estudos pediátricos permite a harmonização da avaliação e da informação incluída na informação dos medicamentos, não constituindo um procedimento de harmonização de AIM. A recomendação do CMDh *Recommendation on Submission and Assessment in Paediatric Worksharing* (64) identifica como possíveis mecanismos de harmonização após uma conclusão de avaliação de estudos pediátricos:

- Em caso de diferença na informação do medicamento aprovada nos Estados-membros cabe ao titular de AIM, considerando que o regulamento relativo aos medicamentos pediátricos tem como objetivo disponibilizar um acesso similar a medicamentos de uso pediátrico na União, considerar a harmonização através de alterações aos termos de AIM ou um procedimento europeu de arbitragem.

- O relatório de avaliação pode incluir uma recomendação para o titular de AIM proceder a uma harmonização, bem como uma recomendação de texto harmonizado para as indicações terapêuticas e posologia aprovadas nos Estados-membros.

- O procedimento de partilha de trabalho não se destina a remover indicações terapêuticas aprovadas em medicamentos utilizados na prática clínica. A eliminação de indicações, nomeadamente em resultado de nova evidência de segurança, deve ser considerada individualmente por cada Estado-membro, a menos que tenha havido um acordo no CMDh ou por meio de um outro procedimento regulamentar. Um Estado-membro pode pedir a discussão em reunião do CMDh ou iniciar uma arbitragem para promover a harmonização.

No procedimento de partilha de trabalho em si mesmo existem elementos importantes para a disponibilização de informação harmonizada sobre medicamentos pediátricos na União:

- Em caso de discordância entre os Estados-membros a questão pode ser discutida no CMDh, durante o procedimento, com o objetivo de se atingir um consenso

- Publicação na página eletrónica do CMDh da recomendação do texto para o RCM e FI, a fim de que todos os titulares de AIM de medicamentos com a mesma substância ativa e forma farmacêutica atualizem o RCM e FI

- Publicação de um relatório público de avaliação

As figuras 8 e 9 ilustram atividades de harmonização na sequência de avaliação de estudos pediátricos.

3.13. Potential harmonisation referral of morphine after Art. 45 WS / HU

During an Art. 45 worksharing procedure on morphine, it has been detected that the information given for the paediatric population, especially posology and contraindications in children under 1 year of age, are not harmonised across the EU. Further information has been collected via a NUI. The results have been presented to the CMDh.

There was a discussion on which regulatory pathway to use to achieve harmonisation.

It was agreed to continue the discussion with EMA on the possibility to trigger an Art. 31 referral to achieve harmonisation of specific parts of the SmPC.

Figura 8: excerto da ata da reunião do CMDh relativa à reunião de 19 a 21 de junho de 2017 (65), em que foi discutida a possibilidade de início de um procedimento de arbitragem de harmonização na sequência de avaliação de estudos pediátricos por procedimento de partilha de trabalho.

EU Work-sharing Articles 45 of the Paediatric Regulation – Public Assessment Reports

The CMDh has agreed on public assessment reports for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of the Paediatric Regulation for amitriptyline and epinephrine including recommendations for the text to be included in SmPCs and package leaflets. The CMDh further agreed on an update of the public assessment report for budesonide. The public assessment reports will be published on the CMDh website, under "Paediatric Regulation, Assessment reports".

Marketing Authorisation Holders of medicinal products with same active substances and pharmaceutical forms are requested to include this information in their SmPCs and package leaflets within 90 days of publication of the public assessment reports, in accordance with the Best Practice Guide – Article 45, EU worksharing procedure.

Figura 9: excerto do comunicado de imprensa do CMDh relativo à reunião de 21 a 23 de setembro de 2015 (66) sobre a atualização de informação de medicamentos na sequência de procedimentos de partilha de trabalho para a avaliação de estudos pediátricos.

O Regulamento (CE) n.º 1901/2006 introduziu um mecanismo de harmonização para a avaliação de dados pediátricos resultantes de um plano de investigação pediátrica sobre medicamentos autorizados a nível nacional. O artigo 29º do regulamento permite o acesso facultativo ao procedimento europeu de arbitragem segundo os artigos 32º, 33º e 34º da Diretiva (CEE) 2001/83, para pedidos de autorização de novas indicações terapêuticas na população pediátrica e extensão de AIM para novas formas farmacêuticas e vias de administração. Este procedimento permite a aplicação de uma decisão harmonizada em toda a União sobre a utilização pediátrica do medicamento e a sua inclusão em todas as informações nacionais do medicamento.

PARTILHA DE TRABALHO NA AVALIAÇÃO DE ALTERÇÕES AOS TERMOS DE AIM

O considerando 7 do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 prevê a criação de um procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de alterações aos termos de diversas AIM com o fim de evitar a duplicação de esforços. Neste procedimento um Estado-membro de referência ou a Agência Europeia de Medicamentos avalia as alterações em nome das restantes autoridades envolvidas.

O procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de alterações aos termos de AIM não é um procedimento obrigatório, pelo que, um titular de AIM pode em alternativa submeter as mesmas alterações pelo PRM ou nacionalmente para AIM puramente nacionais. Neste caso a harmonização que seria alcançada com o procedimento de partilha de trabalho pode não ocorrer nacionalmente com a adoção de decisões nacionais divergentes. A harmonização por meio do procedimento de partilha de trabalho seria assegurado uma vez que em última análise pode ser seguido de um procedimento de arbitragem europeia.

Como procedimento de harmonização previsto na legislação, não sendo obrigatório, o seu potencial de harmonização concretiza-se por um acompanhamento pelos Estados-membros no CMDh, no contexto da sua atribuição de garante da harmonização de medicamentos.

As atas das reuniões do CMDh, bem como os comunicados de imprensa relativos a estas reuniões, identificam situações diversas em que o CMDh promove a utilização da partilha de trabalho para a avaliação de alterações aos termos de AIM com o objetivo de manter,

repor ou proceder à harmonização de medicamentos. Nos diversos exemplos mencionados nas figuras 10 a 20 identifica-se como potencial de harmonização deste procedimento:

- Harmonização de indicações terapêuticas de medicamentos de referência entre os Estados-membros (figura 10)
- Harmonização de decisões nacionais divergentes adotadas nacionalmente sobre alterações idênticas que foram submetidas separadamente em diferentes Estados-membros, através da submissão posterior de uma alteração por procedimento de partilha de trabalho (figuras 11 e 12)

8.3.4. Harmonisation of therapeutic indications of Atarax (hydroxyzine) and Esmeron (rocuronium bromide) / PT

PT, as RMS for generics of hydroxyzine and rocuronium bromide, informed the CMDh of issues due to the disharmonised indications of the nationally authorised RefMPs. PT proposed to request the MAHs to submit variation worksharing procedures to harmonise the indications across MSs.

The CMDh agreed with the approach and will contact the MAHs (**Action: EMA**).

Figura 10: excerto da ata da reunião do CMDh de 19 a 21 de fevereiro de 2018 (67), sobre a harmonização das indicações terapêuticas de um medicamento de referência.

3.11. Benzodiazepine and z-drug containing products / NL

The CMDh was informed that a MAH has submitted variations for several benzodiazepine and z-drug containing products to update the wording on suicidality in SmPC section 4.4. The proposed wording was considered not acceptable by some MSs, who consider the current harmonised wording sufficient. Others have accepted the variations to change the wording.

The CMDh agreed to contact the MAH to ask them to re-submit the variations via a worksharing variation, where possible, in order to achieve a harmonised outcome (**Action: EMA**). In parallel, the CMDh will work on a proposal for a harmonised wording.

Figura 11: excerto da ata da reunião do CMDh de 19 a 21 de março de 2018 (56), sobre a harmonização de decisões nacionais divergentes.

3.7. Benzodiazepine and z-drug containing products / NL

Following the discussion on the harmonisation of the PI wording on suicidality for several benzodiazepine and z-drug containing products, feedback has been received from the MAH that they agree to submit worksharing procedures for 5 of their products to harmonise the wording, including in those MSs that have already accepted the variation. However, the MAH also proposed to exclude a clobazam containing medicinal product from the exercise. The CMDh was of the opinion that the exclusion of clobazam is not justified and will request the MAH to submit a worksharing also for this active substance (**Action: NL, EMA**).

Figura 12: excerto da ata da reunião do CMDh de 28 a 30 de maio de 2018 (68), sobre a harmonização de decisões nacionais divergentes.

- Manter a harmonização de medicamentos, se necessário sento retiradas alterações em avaliação nos Estados-membros a fim de serem resubmetidas pelo procedimento de partilha de trabalho, com o objetivo de se chegar a uma decisão harmonizada em detrimento de decisões nacionais que podem potencialmente ser divergentes (figuras 13, 14 e 15)

8.3.3. Changes in the composition (excipients) of the finished product that is supported by a bioequivalence study / NO

The CMDh discussed a nationally submitted quality variation under classification B.II.a.3.b.5 , requiring assessment of a bioequivalence study. Several MSs stated that they have received the variation. It is under assessment in some MSs. The CMDh agreed that the change should have been submitted as variation worksharing procedure to ensure a harmonised assessment. The CMDh will contact the MAH and request the submission of a variation worksharing (**Action: EMA**).

Figura 13: excerto da ata da reunião do CMDh de 28 a 30 de maio de 2018 (68) sobre a submissão de alterações por procedimento de partilha de trabalho.

3.2.4. Changes in the composition (excipients) of the finished product that is supported by a bioequivalence study / NO

Following the discussion in May and the subsequent request to the MAH to submit a quality variation under classification B.II.a.3.b.5, requiring assessment of a bioequivalence study, as a worksharing variation, the MAH provided arguments why a worksharing submission is not feasible in this case. The MAH also provided an overview of groups of nationally authorised products for which worksharing would be feasible. The CMDh will request the MAH to submit worksharing variations for those groups (**Action: EMA**). MSs will share their assessment to ensure a harmonised outcome.

Figura 14: excerto da ata da reunião do CMDh de 25 a 27 de junho de 2018 (69) sobre a submissão de alterações por procedimento de partilha de trabalho.

6.5.3. Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) products / CZ

Parallel national variations and WS variations to update PI with regard to the effects on BMD

CZ informed the CMDh that they have received a national variation of a MAH of a DMPA-containing product with a proposal to update sections 4.2, 4.4 and 5.1 of the SmPC and section 2 of PL with information about the effects of the product on bone mineral density (BMD) in gynaecology use. In parallel, a variation worksharing procedure with the same change is currently ongoing.

During the discussion, some MSs confirmed that they have already finalised national variations.

The CMDh agreed that in order to achieve a harmonised outcome the CMDh will send a letter to the MAH to ask them to submit a worksharing procedure including all national and DCP MAs (**Action: EMA**).

Figura 15: excerto da ata da reunião do CMDh de 19 a 21 de junho de 2017 (65) sobre a submissão de alterações por procedimento de partilha de trabalho.

- Proceder à harmonização de medicamentos através da submissão *a priori* de alterações pelo procedimento de partilha de trabalho (figuras 16 e 17)

6.2.2.8. Vinorelbine - PSUSA/00003124/201704

PRAC noted that inconsistent information is reflected across the CCDS of both forms and consequently in sections 4.8 of their SmPCs. Therefore, the MAH should discuss and scientifically justify all discrepancies in ADRs between both SmPCs, vinorelbine oral form versus vinorelbine i.v. form and submit a worksharing variation application to the LMS and CMS within 12 months of the end of this procedure with the aim to harmonise the SmPCs of both products regarding ADRs. In accordance with Article 16 of Regulation 726/2004 and Article 23 of Directive 2001/83/EC the marketing authorisation holder is reminded of the

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)
EMA/CMDh/61436/2018 Page 20/27

obligation to keep the product information up to date with the current scientific knowledge, including the conclusions of the assessment and recommendations made public by means of the European medicines web-portal established in accordance with Article 26, and/or the CMDh webpage.

Figura 16: excerto da ata da reunião de CMDh de 11 a 13 de dezembro de 2017 (70) sobre a harmonização de informação de medicamentos com a substância ativa vinorelbina através da submissão de alterações por partilha de trabalho.

3.12. Levonorgestrel containing medicinal products / FR, UK

Further to the discussion in July and the subsequent request to the two originator MAHs of levonorgestrel containing products and indicated in emergency contraception to submit a joint variation worksharing procedure for the assessment of the recent publication of two PK studies concerning the impact of body weight on levonorgestrel PK parameters, the CMDh has received feedback from the MAHs that they have different interpretation of the impact of the publication and cannot agree on a joint submission.

In order to maintain the harmonisation reached via the Art. 31 referral, the CMDh agreed to request the MAHs to submit the variations at the same time. Variation Worksharing should be used to also include national MAs held by the respective MAHs. The variations will be assessed in parallel. Further regulatory action can be considered, if no harmonised outcome can be achieved.

Figura 17: excerto da ata da reunião do CMDh de 11 a 13 de dezembro de 2017 (70) sobre a submissão de alterações por partilha de trabalho para assegurar a harmonização de informação em medicamentos com a substância ativa levonorgestrel.

- Manter a harmonização de medicamentos com EMR diferentes como no exemplo da figura 18 em que após um procedimento de arbitragem de artigo 30 foi necessária a atribuição de diferentes EMR na passagem do medicamento para PRM

5.4.4. Art. 30 referral post-opinion / UK

The CMDh was informed that the MAH has requested the UK, ES and FR to act as RMS for Amoxil and associated names following the Art. 30 referral. More than one RMS is needed as not all pharmaceutical forms are authorised in all MSs. It was noted that in this case the MAH should maintain harmonisation via the use of variation worksharing. UK will coordinate the process. [*Post-meeting note: An additional license exists in BE which cannot be included in one of the other MRPs. BE accepted to be the RMS.*]

Figura 18: ata da reunião do CMDh de 20 a 22 de julho de 2015 (71). Devido a nem todas as formas farmacêuticas se encontrarem autorizadas em todos os Estados-membros na passagem para PRM, após uma arbitragem de artigo 30, foram estabelecidos mais do que um PRM com diversos EMR. A harmonização das AIM pode ser mantida por meio da submissão das alterações por partilha de trabalho.

- Manter a harmonização de extensões de linha nacionais de AIM inicialmente aprovadas por PRM/PDC (figura 19)

8.3.5. Line-extension of DCP with no CMSs / IT

Based on a recent example, the CMDh discussed if a line extension to a DCP product, which will be submitted only to the RMS, should follow a DCP or if it should be submitted as national application.

The CMDh agreed that in such cases the line extension has to be submitted as a parallel national application and cannot be submitted as DCP in only one MS. Variation worksharing should be used to keep the products harmonised post-authorisation.

Figura 19: excerto da ata da reunião do CMDh de 25 a 27 junho 2018 (69) sobre a utilização da submissão de alterações por partilha de trabalho para manter harmonizada uma extensão por procedimento nacional com a AIM inicial autorizada por PDC.

- Harmonização de RCM de medicamentos de referência (figura 20)

Em caso de harmonização de secções do RCM, como exemplificado em alguns dos exemplos acima referidos, o documento *CMDh Best Practice Guide on Worksharing* (72) menciona que a harmonização deve ser mantida através da submissão de alterações que afetem estas secções a todos os Estados-membros considerados, preferivelmente através do procedimento de partilha de trabalho. Uma vez harmonizado o RCM, para manter esta harmonização o procedimento mais adequado será de facto a partilha de trabalho por ser o procedimento que permite garantir que a harmonização se mantém.

O procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de alterações é ainda considerado um procedimento adequado para a harmonização do módulo 3 de AIM, inclusive quando o medicamento não foi incluído num procedimento de arbitragem de artigo 30, conforme mencionam as questões 4.5 e 4.16 das perguntas e respostas frequentes sobre alterações do CMDh. (73)

3.2.3. Harmonisation of originator SmPC by use of worksharing procedures / NO

The CMDh discussed the problems MSs are facing with the harmonisation of originator SmPCs by the use of variation worksharing procedures. Some MSs were of the view that an Art. 30 referral should be triggered instead of using variation worksharing.

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)
EMA/CMDh/221736/2017 Page 11/25

It was acknowledged that such procedures with different content, e.g. different indications, posology or contraindications, are complicated, but it was agreed in the past to encourage their submission. This is also reflected in the MAWP. It was also agreed in the past that often the submission of grouped variations would be necessary.

In order to improve the quality of the submission of variation worksharing procedures for SmPC harmonisation and to facilitate the process, it was agreed that applicants should discuss the different contents in the Member States' reference products in Module 2. A Q&A on the submission requirements will be prepared for the next meeting (**Action: NO**).

Figura 20: ata da reunião do CMDh de 20 a 22 de março de 2017 (74) relativa a discussão ocorrida no CMDh sobre a utilização da partilha de trabalho para a avaliação de alterações para a harmonização de RCM de medicamentos de referência.

Em conclusão, o procedimento de partilha de trabalho para a avaliação de alterações de AIM tem um elevado potencial de harmonização, incluindo mesmo a possibilidade de se substituir a procedimentos de arbitragem de artigo 30º para harmonização de RCM. Esta substituição pode revelar-se útil para uma progressiva harmonização de medicamentos de referência quando um procedimento de arbitragem de artigo 30º possa não ser considerado o mais adequado devido a existirem diversos medicamentos de referência, uma vez que nesta situação é mais complexa a harmonização dos medicamentos na União por comparação com a situação em que existe um único medicamento de referência.

À semelhança do observado com outros procedimentos que foram iniciados como procedimentos voluntários tendo mais tarde sido convertidos em procedimentos obrigatórios, face à harmonização possibilitada por este procedimento poderá considerar-se que numa futura revisão da legislação possa ser equacionado o impacto de este procedimento passar a ser obrigatório.

MODELOS HARMONIZADOS DE PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA

Não são necessariamente complexas todas as medidas que introduzem harmonização no sistema regulamentar. A adoção de modelos de parecer harmonizados no PRM/PDC e procedimento centralizado constitui uma medida com um relevante impacto quando se atende: à harmonização dos elementos técnico-científicos do dossier de AIM que devem ser incluídos no parecer; o contributo para a confiança na avaliação entre os Estados-membros ao serem utilizadas formatações idênticas para a avaliação; o parecer do EMR

constitui a base para a avaliação pelos Estados-membros envolvidos pelo que a existência de um modelo harmonizado contribui de forma positiva para o bom funcionamento do PRM/PDC.

A Diretiva (CEE) 83/570 referia no artigo 13º a obrigação de os Estados-membros elaborarem um relatório de avaliação e de procederem à sua atualização logo que possuam informações importantes sobre o benefício/risco do medicamento. O relatório deveria ser disponibilizado aos Estados-membros quando fosse solicitada a aprovação de AIM noutros Estados-membros. No PRM/PDC o EMR elabora um relatório de avaliação que remete aos EME, referindo expressamente a Diretiva (CE) 2004/27 que os EME poderão não aprovar o parecer do EMR devido a um risco grave para a saúde pública. O relatório de avaliação é assim um elemento essencial nos procedimentos sendo uma mais-valia para a harmonização a utilização de modelos harmonizados para a avaliação técnico-científica.

Conclusão

A harmonização é um elemento central na evolução do sistema regulamentar europeu essencial à eliminação dos obstáculos a um mercado único no que ao medicamento diz respeito.

A evolução dos procedimentos europeus teve como principais objetivos harmonizar as autorizações de introdução no mercado e evitar a duplicação de avaliações, não só na perspetiva de uma melhor utilização de recursos, mas também na medida em que associada à repetição de avaliações podem estar decisões divergentes.

As primeiras diretivas europeias estabeleceram princípios base como a necessidade de uma AIM, os requisitos para a sua aprovação (segurança, eficácia, qualidade) e o conceito relativo do benefício/risco do medicamento. Iniciaram igualmente a harmonização da documentação e estrutura do dossier de AIM a que corresponde uma harmonização técnica, da instrução do processo e da avaliação pelos Estados-membros.

A harmonização de requisitos técnicos fundamentou a inexistência de necessidade de repetição pelos Estados-membros do controlo de medicamentos e de repetição de estudos no homem e nos animais.

Os primeiros procedimentos europeus de AIM em que os Estados-membros detinham independência sobre a decisão final, permitiram, por um lado, promover os primeiros passos no sentido da adoção de procedimentos comuns e, por outro lado, de construção de confiança entre os Estados-membros nos fóruns de discussão europeus como no primeiro comité das especialidades farmacêuticas. A confiança na avaliação de cada um dos Estados-membros é essencial para por em prática a harmonização, podendo ser apontada como um dos elementos base, por exemplo, da existência de procedimentos de alteração aos termos de AIM que preveem uma intervenção mínima dos EME colocando sobre o EMR a responsabilidade da verificação/avaliação.

A exigência de aprofundamento da harmonização foi aumentando a partilha da decisão entre os Estados-membros e a União (Comissão Europeia), com a transição dos primeiros procedimentos europeus para os procedimentos europeus atuais nos quais são

fundamentais os procedimentos de arbitragem europeia, quer no CMDh quer no CHMP, como garante da adoção de decisões harmonizadas na medida em que vinculam todos os Estados-membros a que são dirigidas.

A harmonização, tendo tido o seu início no próprio procedimento de AIM de novos medicamentos, foi alargada á exigência de aplicação dos requisitos europeus (*acquis communautaire*) às AIM aprovadas entes da entrada em vigor da nova legislação europeia, bem como através de mecanismos de harmonização de medicamentos após a AIM onde se incluem as alterações aos termos de AIM pelo PRM e os procedimentos europeus de arbitragem.

Um dos aspetos caracterizadores dos procedimentos conducentes à harmonização foi a criação de comités científicos europeus, inicialmente com a função de emissão de parecer como modelo de promoção da tomada de decisões nacionais harmonizadas pelos Estados-membros e, posteriormente, como suporte último à adoção de decisões harmonizadas na União, pela Comissão Europeia, mas sendo certo que são os próprios Estados-membros que participam quer na discussão, elaboração e votação dos pareceres dos comités científicos quer na discussão final antes da decisão da Comissão Europeia.

No caso do procedimento de reconhecimento mútuo a criação do MRFG por iniciativa dos Estados-membros para promover a operacionalização do próprio procedimento e a discussão entre os Estados-membros no sentido de serem alcançados consensos na adoção de decisões harmonizadas, esteve na génese da criação do CMDh na legislação europeia, o qual passou a ser responsável por procedimentos de arbitragem e de farmacovigilância cuja conclusão pode ser vinculativa para os Estados-membros. O CMDh foi assim responsabilizado por competências anteriormente atribuídas ao Comité dos Medicamentos de uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos e pela adoção de posições que sendo adotadas por consenso são vinculativas para os Estados-membros sem necessidade de adoção de decisão da Comissão Europeia. Um grupo de coordenação com estas competências, mais o nível dos Estados-membros, constitui um marco importante de simplificação que facilita a harmonização.

O MRFG constitui um de diversos exemplos, como os procedimentos informais de partilha de trabalho entre os Estados-membros, demonstrativos de a evolução da harmonização não depender apenas de legislação, mas beneficiar significativamente da adoção voluntária de procedimentos harmonizados.

Quanto a este último aspeto é de relevar igualmente, para a harmonização, o trabalho desenvolvido pela Comissão Europeia, CMDh e pela Agencia Europeia de Medicamentos na elaboração de diversos documentos com instruções sobre os procedimentos europeus como o *Notice to Applicants*, documentos orientadores com procedimentos harmonizados, documentos de boas práticas, modelos, questões e respostas frequentes.

A evolução da harmonização legislativa, técnica e procedimental decorreu com o princípio da proteção da saúde pública, assegurando o acesso a medicamentos avaliados de acordo com os mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia para que um medicamento possa ser usado nas mesmas condições em toda a União.

Refere a Comunicação da Comissão 98/C 229/03 que uma vez harmonizada uma AIM, a sua manutenção deve ser garantida pelos procedimentos das alterações aos termos de AIM e para a farmacovigilância. Os procedimentos de farmacovigilância foram objeto de extensa harmonização com a aplicação de procedimentos europeus de arbitragem em caso de ações nacionais dos Estados-membros devido a dados de farmacovigilância, bem como com a criação do PRAC e procedimentos únicos associados como o PSUSA.

Apesar do foco da harmonização parecer centrar-se nos procedimentos europeus esta recai também sobre as AIM puramente nacionais que ficam sujeitas aos mesmos requisitos técnicos do dossier de AIM e da sua avaliação. Mesmo na farmacovigilância a discussão no CMDh de ações dos Estados-membros sobre AIM puramente nacionais, inclusive podendo não pertencer a uma mesma AIM global, proporciona que mesmo ao nível nacional possam ser desencadeadas ações harmonizadas.

A harmonização gradual, contínua e sustentada dos medicamentos num mercado heterogéneo ao longo de mais de 50 anos de harmonização legislativa, técnica e procedimental é um processo em contínuo por concluir.

Referências

1. **Friese B, Jentges B, Muazzam U.** *Guide to Drug Regulatory Affairs.* Alemanha : Editio Cantor Verlag, 2007. ISBN 978-3-87193-234-0.

2. *Diretiva (CEE) 65/65 do Conselho, de 26 de janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º 22 de 9.2.1965, p. 369/95.**

3. *Diretiva (CEE) 75/318 do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 147 de 9.6.1975, p. 13.**

4. Comissão Europeia. P*resentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD).* [Em linha] Maio 2002. [Citado em: 20 agosto 2018.] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.

5. *Diretiva (CEE) 75/319 do Conselho, de 20 de maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 147 de 9.6.1975, p. 13.**

6. *Diretiva (CEE) 78/420 do Conselho, de 2 de maio de 1978, que altera a Segunda Directiva 75/319/CEE relativa a aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 123 de 11.5.78, p. 26.**

7. *Diretiva (CEE) 83/570 do Conselho, de 26 de outubro de 1983, que altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 332 de 28.11.1983, p. 1.**

8. *Diretiva do Conselho n.º 87/22/CEE, de 22 de dezembro de 1986 relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 15 de 17.1.1987, p. 38.**

9. *Diretiva (CEE) 87/21 do Conselho, de 22 de dezembro de 1986, que altera a Directiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 15 de 17.1.1987, p. 36.**

10. *Diretiva (CEE) 89/342 do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alergénios.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 142 de 25.5.1989, p. 14.**

11. *Diretiva (CEE) 89/343 do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que amplia o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e prevê disposições complementares para os medicamentos radiofarmacêuticos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 142 de 25.5.1989, p. 16.**

12. *Diretiva (CEE) 89/381 do Conselho, de 14 de Junho de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 181 de 28.6.1989, p. 44.**

13. *Diretiva (CEE) 92/25 do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 113 de 30.4.1992, p. 1.**

14. *Diretiva (CEE) 92/26 do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à classificação dos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 113 de 30.4.1992, p. 5.**

15. *Diretiva (CEE) 92/27/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à rotulagem e à bula dos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 113 de 30.4.1992, p. 8.**

16. *Diretiva (CEE) 92/28 do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 113 de 30.4.1992, p. 13.**

17. *Diretiva (CEE) 92/73 do Conselho, de 22 de Setembro de 1992, que alarga o âmbito de aplicação das diretivas 65/65/CEEe75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 297 de 13.10.1992, p. 8.**

18. *Diretiva (CE) 2001/20 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º 121 de 1.5.2001, p. 34.**

19. *Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º 18 de 22.1.2000, p. 1.**

20. *Diretiva (CE) 2003/63/CE da Comissão, de 25 de junho de 2003, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 159 de 27.6.2003, p. 46.**

21. *Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 378 de 27.12.2006, p. 1.**

22. *Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 324 de 10.12.2007, p. 121.**

23. *Diretiva (UE) 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de junho de 2011, que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, para impedir a introdução na cadeia de abastecimento legal, de medicamentos falsificados.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 174 de 1.7.2011, p. 74.**

24. *Diretiva (CE) 2001/83 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 311 de 28.11.2001, p. 67.**

25. *Diretiva (CEE) n.º 93/39 do Conselho, de 14 de junho de 1993, que altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes às especialidades farmacêuticas.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 214 de 24.8.1993, p. 22.**

26. *Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 214 de 24.8.1993, p. 1.**

27. *Diretiva (CEE) 93/41 do Conselho, de 14 de Junho de 1993, que revoga a Diretiva 87/22/CEE, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 214 de 24.8.1993, p. 40.**

28. *Diretiva (CE) 2004/27 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004 que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 136 de 30.4.2004, p. 34.**

29. *Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e Conselho, de 31 março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 136 de 30.4.2004, p. 1.**

30. CMDh. *CMDh statistics January – June 2018.* [Em linha] [Citado em: 31 08 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2018_First_semester_CMDh_statistics.pdf.

31. *Portaria n.º 57/88.* **Diário da República. I série. 22 (27-1-1988), pp. 282-287.**

32. *Portaria n.º 259/91.* **Diário da República. I série-B. 74 (30-3-1991), pp. 1619-1620.**

33. *Decreto-Lei n.º 72/91.* **Diário da República. I série-A. 33 (8-2-1991), pp. 618-634.**

34. *Decreto n.º 41448.* **Diário do Governo. I série. 287 (18.12.1957), pp. 1327-1330.**

35. *Diretiva (UE) 2010/84 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010, que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 348 de 31.12.2010, p. 74.**

36. *Diretiva (UE) 2012/26 do Parlamento Europeu e Conselho, de 25 de outubro de 2012, que altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à farmacovigilância.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 299 de 27.10.2012, p. 1.**

37. *Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º L 55 de 11.3.1995, p. 7.**

38. *Comunicação da Comissão 98/C 229/03 relativa aos procedimentos comunitários de autorização de introdução no mercado dos medicamentos.* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º C 229 de 22.7.1998, p. 4.**

39. CMDh. *Extension applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedur*es. [Em linha] Dezembro 2017. [Citado em: 24 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_069_1999_Rev05_12_2017_clean.pdf.

40. *Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de Novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 334 de 12.12.2008, p. 7.**

41. Comissão Europeia. *Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 3 Union Referral Procedures Chapter 2 Mutual Recognition.* [Em linha] Dezembro 2016. [Citado em: 24 agosto 2018.] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap3_rev201612.pdf.

42. CMDh. *Recommendation for Implementadion of Commission Decisions or CMDh Agreements Following Union Referral Procedures Where the Marketing Authorization is maintained or varied.* [Em linha] Setembro 2014. [Citado em: 24 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev.00_2014_09.pdf.

43. Comissão Europeia. *Notice to Applicants Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation Chapter 2 Mutual Recognition.* [Em linha] Fevereiro 2007. [Citado em: 24 agosto 2018.] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf.

44. *Comunicação da Comissão 94/C 82/04 relativa à aplicação de novos procedimentos de autorização de colocação no mercado dos medicamentos para uso humano e veterinário ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, e das Diretivas 93/39/CEE, 93/40/CEE e 91/41/CEE do Conselho, adotadas em 14 de julho de 1993 (94/C 82/04).* **Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Vol. N.º C 82 de 19.03.1994, p. 4.**

45. CMDh. *Infomed Consent Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures Recommendations.* [Em linha] Abril 2015. [Citado em: 24 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_070_1999_Rev4_2015_04_clean.pdf.

46. *Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão, de 3de Junho de 2003, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros.* **Jornal Oficial da União Europeia, Vol. N.º L 159 de 27.6.2003, p. 1.**

47. CMDh. *CMDh Working Group on Active Substance Master File Procedures*. [Em linha] Abril 2018. [Citado em: 14 agosto 2018.] http://www.hma.eu/306.html.

48. CMDh. *The worksharing procedure for the assessment of Active Substance Master File (ASMF).* [Em linha] abril 2018. [Citado em: 14 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMD_subgroups_working_groups/ASMF_WG/CMDh_308_2013_Rev.2_2018_04_clean.pdf.

49. CMDh. *Cover Note to List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product.* [Em linha] Dezembro 2017. [Citado em: 27 julho 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/RMPs/CMDh_329_2015_clean.pdf.

50. EMA, HMA. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems (Rev 2)*. [Em linha] 28 março 2017. [Citado em: 27 julho 2018.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.

51. EMA. *CMDh feedback on informal WS procedure for follow up requests after a PSUSA for NAPs (PSUFU) and CMDh project on ideas for WS of assessment of RMPs. 12th industry stakeholder platform - operation of EU pharmaocvigilance - 24 November 2017.* [Em linha] 24 novembro 2017. [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2018/01/WC500240960.pdf.

52. CMDh. *PSUR Work Sharing and Synchronisation Project.* [Em linha] [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.hma.eu/348.html.

53. CMDh. *CMDh Best Practice Guide for Transitional Arrangements for PSUR Work Sharing (Concerning the Assessments for PSURs of Products for Which an EU Harmonised Virtual Birth Date and Related Harmonised Data Lock Pint Have Been Agreed). [Em linha] Novembro 2012.* [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_283_2012_Rev04_2015_01_clean.pdf.

54. CMDh. *CMDh Standard operating procedure on the processing of PSUR single assessment procedures for nationally authorised products.* [Em linha] Maio 2016. [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/PSUR_Single_assessment/CMDh_322_2014_Rev02_2016_05_-_clean.pdf.

55. CMDh. *Best Prectice Guide - (1) Introduction of substances/combinations onto the EURD list and setting the initial PSUR DLP and frequency (2) Assessment od PSURS of products where the EU reference date is not legally biding. [Em linha] Março 2017.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_358_2017_Rev00_2017_03_clean.pdf.

56. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 19-21 March 2018. [Em linha] 22 abril 2018.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_03_CMDh_Minutes.pdf.

57. CMDh. *Report from the CMDh meeting held on 11-13 December 2017. [Em linha] 14 dezembro 2007.* [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2017/2017_12_CMDh_press_release.pdf.

58. CMDh. *Report from the CMDh meeting held on 12-14 December 2016. [Em linha] dezembro 2016.* [Citado em: 26 08 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2016/12_2016_CMDh_Press_Release.pdf.

59. CMDh. *Report from the CMDh meeting held on 9-11 October 2017. [Em linha] 17 outubro 2017.* [Citado em: 29 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2017/2017_10_Press_Release.pdf.

60. CMDh. *CMDh Guidance on the Informal Work-Sharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs.* [Em linha] Junho 2018. [Citado em: 25 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_367_2017_Rev1_06_2018_clean.pdf.

61. CMDh. *Best Practice Guide EU Work Sharing Procedure in the Assessment of Paediatric Data.* [Em linha] 03 março 2007. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/uploads/media/BPG_WS_pediatric_01.pdf.

62. CMDh. *Best Practice Guide Article 46 - Paediatric Regulation (EU Work Sharing Procedure).* [Em linha] Setembro 2016. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Guidance_Documents/Art_46/CMDh_138_2009_Rev06_2016_09_clean.pdf.

63. CMDh. *Best Practice Guide Article 45 - Paediatric Regulation (EU Work Sharing Procedure).* [Em linha] Fevereiro 2012. [Citado em: 26 agosto 2018.]

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Guidance_Documents/Art_45/CMDh_037_2009_Rev4_clean_2012_02.pdf.

64. CMDh. *Recommendations on Submission and Assessment in Paediatric Worksharing.* [Em linha] Março 2013. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Guidance_Documents/Art_45/CMDh_141_2009_Rev2_Clean.pdf.

65. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 19-21 June 2017. [Em linha] 13 julho 2017.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2017_06_CMDh_Minutes.pdf.

66. CMDh. *Report from the CMDh meeting held on 21-23 September 2015 . [Em linha] Setembro 2015.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2015/09_2015.pdf.

67. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 19-21 February 2018.* [Em linha] 23 março 2018. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Agendas_and_Minutes/Minutes/CMDh_Minutes_-_February_2018_-_FOR_PUBLICATION.pdf.

68. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 28-30 May 2018. [Em linha] 28 junho 2018.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_05_CMDh_Minutes.pdf.

69. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 25-27 June 2018. [Em linha] 25 julho 2018.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_06_CMDh_Minutes.pdf.

70. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 11-13 December 2017.* [Em linha] 24 janeiro 2018. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2017_12_Plenary_Minutes_December.pdf.

71. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 20-22 July 2015, (Version 3).* [Em linha] 21 setembro 2015. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2015_07_CMDh_Minutes.pdf.

72. CMDh. *CMDh Best Practice Guide on Worksharing.* [Em linha] abril 2016. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev.27_2016_04__Chapter_7__clean.pdf.

73. CMDh. *Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008. [Em linha] julho 2018.* [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev50_2018_07_QA_on_Variations_-_CLEAN.pdf.

74. CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 20-22 March 2017.* [Em linha] 19 abril 2017. [Citado em: 26 agosto 2018.] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2017_03_CMDh_Minutes.pdf.