Boletim do cim
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
ROF 112 Jul/Set 2014

QUALITY BY DESIGN (QbD): *MANUFACTURING-SCIENCES* PARA O SÉC. XXI

INTRODUÇÃO

Expoêm-se sucintamente as ideias fundamentais do novo paradigma que, segundo a ICH Q11 de Maio de 2012,[1] deverá de agora em diante ser usado no desenvolvimento e fabrico de produtos farmacêuticos contendo princípios activos (API) de origem química ou biológica. Num artigo posterior neste Boletim desenvolver-se-á o tema da implementação de QbD com Tecnologias Analíticas Em-Processo (PAT, *Process Analytical Technology*).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

O conceito de QbD tem mais de 25 anos e está relativamente bem estabelecido noutras indústrias igualmente regulamentadas e tecnologicamente de ponta como a indústria farmacêutica (IF), cujos produtos têm obrigatoriamente de obedecer a requisitos de qualidade, segurança e desempenho ou eficácia (QSE), comparáveis aos da IF (viz., indústria aeronáutica). A noção de *Quality as Manufacturing-Science* nasceu com os trabalhos de Juran e Deming nos anos 80 e 90 do século passado[2,3] e tem ramificações com quase 30 anos no *design-for-six-sigma* (directamente relacionada com QbD) e na melhoria contínua de processos (e.g., *lean manufacturing*).

Para a IF primária ou secundária, o momento actual assinala a primeira década da introdução dos conceitos que apoiam o novo paradigma. Noções de QbD aparecem pela primeira vez nos documentos da FDA de 2001 a 2004 sobre "cGMPs for the 21st Century"[4] e na directiva-marco sobre PAT em 2004.[5] A ICH Q8 de 2005 e a sua versão mais actual de 2009,[6] definem objectiva e detalhadamente QbD e fornecem exemplos de implementação simples. A ICH Q11 é o documento síntese mais recente e completo, contendo já os conceitos da validação e verificação continuadas ao longo do ciclo de vida, proposto pela FDA em 2011, por oposição a uma validação pontual com 3 lotes no início do ciclo de vida do processo.[1,7]

OS ELEMENTOS DO QbD

A concepção ou projecto de um processo capaz de produzir de forma consistente (robusta e fiável) lotes conformes, sem qualquer rejeição, ao longo da totalidade do ciclo de vida do processo ou produto, é a base e objectivo primordial do QbD. Para esta tarefa ser bem sucedida é necessário proceder, no caso de um novo produto, de forma racional e em sentido directo (i.e., passo-a-passo de modo consecutivo ou *bottom-up*) – Tabela 1. No entanto, a abordagem científica (*science-driven*) proposta para um produto novo pode ser adaptada e aplicada retrospectivamente para um produto e processo já existentes com vantagens significativas em termos de garantia da qualidade.[8]

O FOCO DO QbD É O PRODUTO

Em comunidades científicas mais orientadas para aspectos de química medicinal e farmacologia, existe por vezes a percepção de que QbD diz apenas respeito a aspectos de concepção ou projecto molecular da entidade química ou biológica, que afectam a sua eficácia e segurança terapêuticas. De facto, estes são aspectos indissociáveis do QbD (cf. definição do QTPP, Tabela 1), mas *design* em QbD diz igualmente respeito ao processo que produzirá a entidade. Mesmo depois de definida uma entidade com uma base científica muito sólida em termos de QSE, existem desafios consideráveis em termos da concepção e operação do processo de produção, capazes de comprometer a consistência de qualidade exigida pelo QbD.

O FOCO DO PAT É O PROCESSO

Durante a fase de produção em rotina à escala industrial, num produto desenvolvido e produzido por QbD existe um duplo foco em tempo-real sobre o processo e o produto. Uma vez que são conhecidos os pontos e as variáveis críticas do processo, o processo nesses pontos e respectivas variáveis críticas são monitorizados, e são realizados ajustes nos locais adequados de modo a evitar um efeito sobre os parâmetros de qualidade do produto final. É um novo paradigma de controlo de qualidade (por antecipação no processo) de modo a evitar efeitos irreversíveis no produto final. É muito mais do que uma nova versão de controlo-em-processo (IPC, *in process control)* como se verá no artigo subsequente sobre PAT.

EXCELÊNCIA E QbD

Existem diversos indicadores publicados que documentam a crescente utilização de elementos QbD nas submissões de novas entidades químicas ou biológicas junto da FDA e EMA (> 100 submissões até 2013). Existem diversos casos de submissões integralmente feitas com QbD (ca. 10). Metade das

TABELA 1 - PASSOS NA DEFINIÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA QbD PARA UM PRODUTO NOVO

I.	Especificar prévia, completa e cientificamente os atributos do produto final que definem a sua eficácia e segurança terapêuticas para o paciente, assim como qualidade; a este perfil de especificações chama-se QTPP (*quality target product profile*) por se entender a qualidade aqui no sentido usado por Juran, como o todo das especificações com impacto no perfil QSE.
II.	Ter e reunir o conhecimento existente (*prior-knowledge*) sobre a formulação e modo de administração, assim como o processo de fabrico e todas as suas operações unitárias, variáveis de actuação disponíveis assim como especificações de qualidade a monitorizar em-processo (IPC).
III.	Avaliar as falhas de conhecimento (*gaps*) em termos de riscos potenciais sobre o QTPP; considerar as principais fontes de variabilidade em cada uma das etapas de fabrico e a sua consequente propagação e impacto nas propriedades do QTPP; tentar explicar de forma científica as origens e mecanismos prováveis das fontes de variabilidade e delinear estratégias de controlo ou mitigação dos riscos anteriores, considerando o ciclo de vida do processo/produto.
IV.	Colmatar as falhas de conhecimento ou de informação experimental com novas experiências planeadas previamente (DoE, *design of experiments*) as quais permitam estabelecer a causalidade entre diferentes fontes de variabilidade e o seu efeito sobre o QTPP; utilizar ferramentas PAT de modo a extrair o máximo de informação de cada experiência realizada delineada por DoE.
V.	Construir de forma quantitativa relações entre variáveis de processo e especificações de qualidade críticas pelo seu impacto posterior sobre o QTPP; isto será feito para cada operação unitária ou globalmente para todo o processo; definir a partir da construção anterior a região de condições operatórias que sistematicamente originam um produto consistentemente dentro de especificações (*design-space* ou o equivalente multidimensional das antigas PAR, *Proven Acceptable Ranges*, uma vez que em QbD são consideradas todas as variáveis com impacto sobre as especificações críticas).
VI.	Propor estratégias de controlo, de modo a garantir a operação nominal do processo dentro do *design-space*, salvaguardando incertezas e evitando operar junto a condições limite (*edges of failure*) – ou seja o equivalente multidimensional das antigas NOR (*nominal operating ranges*).
VII.	Estabelecer formas de verificação contínua dos pontos críticos do processo de modo a corrigir desvios ainda durante o fabrico, garantindo a qualidade do produto final não só por projecto, mas também por uma operação melhorada pelo conhecimento adicional obtido previamente na implementação da estratégia QbD (*manufacturing-sciences & technologies*).

submissões em 2013 nos EUA e na UE já possuíam elementos QbD (e.g., análises de risco e utilização de ferramentas PAT), sendo esta progressão exponencial nos últimos anos. A viabilidade técnica e económica da implantação de QbD estão demonstradas.[9] É normal um desenvolvimento QbD ser mais caro que um desenvolvimento clássico. O retorno do investimento em QbD só é possível se considerado o ciclo de vida integral de um produto. Não faz sentido pensar numa implementação QbD para um produto numa empresa que produza 1-2 lotes/ano, mas existe um *break-even* a partir de um determinado número de lotes (dependente da estrutura de custos do processo e do preço do API em causa) em que os ganhos proporcionados pelo uso de QbD justificam largamente o tempo e investimento feitos. A aprendizagem e a possibilidade de reutilização de elementos QbD em projectos afins justifica igualmente a opção por QbD para produtos que partilhem a mesma plataforma tecnológica, conseguindo-se inclusive nestes casos reduzir o *time-to-market*. Por fim, uma cultura de excelência em termos das novas disciplinas da Qualidade (viz., *Quality as Manufacturing Science*) constitui factor de diferenciação positiva junto de empresas concorrentes e agências reguladoras.

O PANORAMA QbD EM PORTUGUÊS

Em Portugal foi fundado em 2007 um dos primeiros programas a nível mundial de formação na área de PAT/QbD: o Mestrado em Engenharia Farmacêutica leccionado pela FFUL e o IST em conjunto. Algumas empresas de referência em Portugal bem conhecidas pela sua atitude pró-activa iniciaram-se na área em 2002. Em 2004 pelo menos dois grupos farmacêuticos possuíam equipas internas com funções PAT/QbD que reuniam com o Infarmed regularmente. O próprio Infarmed desde cedo apoiou iniciativas de divulgação do tema (2006, 2009, 2012) tendo inclusive treinado uma equipa de 6 pessoas da inspecção em PAT e QbD (2009). No Brasil, em 2011 e 2013 realizaram-se os 1.º e 2.º Cursos PAT organizados pelo INCTAA (UNICAMP) e em 2012, 2013 e 2014 realizaram-se Workshops no Sindusfarma e Anvisa. Em 2011 a Hovione em Portugal submeteu com sucesso a uma *Pre-Approval Inspection* pela FDA a implementação integral de QbD para um seu processo industrial.[10] Um dos autores da presente comunicação esteve envolvido em todos os aspectos acima referidos, a diferentes níveis e em diferentes momentos, tendo contribuído com outros para a definição da área de Engenharia Farmacêutica onde o QbD tem preponderância como *Manufacturing-Science* para o século XXI.

José Cardoso Menezes
Professor, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa

Francisca Folque Gouveia
Mestre em Engenharia Farmacêutica, 4Tune Engenharia Lda

Referências bibliográficas

1. ICH Q11 – Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities), May, 2012.
2. Juran JM. *Juran on Quality By Design*, Bass J Ed. 1992.
3. Deming WE, The Essential Deming. McGraw-Hill, 2012.
4. FDA, Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach: Final Report, Sep 2004.
5. FDA, Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, September 2004.
6. ICH Q8 – Pharmaceutical Development (R2), August, 2009.
7. FDA, Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices, January 2011.
8. Lourenco V, Lochmann D, Reich G, Menezes JC, Herdling T, Schewitz J. A Quality by Design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012; 81(2): 438–447.
9. Kourti T, Davis B. The Business Benefits of QbD. Pharm. Eng. 2012; July/August: 52-62.
10. Hovione Press Release. May 9th, 2011 (http://www.hovione.com/press-room/press-release/new-products-hovione-6-inspections-8-months consultado em 19/09/2014)

INOVAÇÃO *VS* NOVIDADE NO DESENVOLVIMENTO DOS MEDICAMENTOS

INTRODUÇÃO: REFLEXÕES SOBRE INOVAÇÃO

Inovação é definida nos dicionários como a introdução de qualquer novidade na gestão ou no modo de fazer algo, ou uma mudança, ou uma renovação, ou ainda a criação de algo novo – a descoberta.[1]

Olhando para o panorama da terapêutica medicamentosa, podemos questionar o que representam os novos medicamentos:

- Apenas uma novidade no modo de fazer algo, por exemplo no mecanismo de acção?
- Uma renovação do que já existe, por exemplo uma nova via de administração ou uma associação fixa de medicamentos já conhecidos?
- A verdadeira criação de algo novo, uma descoberta que mude de forma relevante o curso natural das doenças?

Resumindo, a inovação pode ser:

- Novidade
- Renovação
- Descoberta

É frequente a comunicação social mencionar a importância do acesso dos doentes aos medicamentos inovadores. Tal é apresentado como a promessa de um futuro melhor, ou pelo menos como "nova esperança para os doentes com (cancro, hepatite, etc.)". Por outro lado, estes medicamentos inovadores têm frequentemente um custo muito elevado, e que tem tido uma tendência crescente. Referindo de forma anónima um exemplo real, um medicamento inovador para oncologia aprovado em 2001[2] custava cerca de 7€ (por dia de tratamento). Quatro anos mais tarde, um outro medicamento inovador para oncologia, aprovado em 2005,[2] da mesma empresa, apresentava um custo de 70€ pelos comprimidos necessários para um dia de tratamento. Considerando que os medicamentos em causa não têm estatuto de medicamento órfão, que o resultado clínico de ambos não é dramático, e que a empresa que os investigou é a mesma, como explicar esta diferença? Será que o custo da investigação clínica nessa companhia decuplicou no prazo de quatro anos?

Uma breve reflexão sobre as causas desta evolução e sobre os possíveis caminhos para o futuro é o que se aborda neste artigo.

A INOVAÇÃO NOS MEDICAMENTOS NO SÉCULO XXI

O início do século XXI trouxe esperança de novos caminhos de descoberta na terapêutica medicamentosa. O conhecimento do genoma humano, assim como a descoberta dos mecanismos subjacentes a algumas doenças graves, permitiram novos caminhos de investigação e resultados por vezes dramáticos.

Exemplos desta fase de descoberta são o controlo farmacológico da infecção pelo VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), ou o impacto do imatinib na leucemia mielóide crónica. No campo dos medicamentos biológicos para as doenças inflamatórias, medicamentos como o etanercept (aprovado em 2000) ou o infliximab (aprovado em 1999) também surgem na passagem do milénio, e desencadeiam um processo de mudança de paradigma neste tipo de doença.

Foram grandes as promessas do início do milénio, e aos medicamentos "de descoberta" mencionados sucederam-se outros, com mecanismos de acção semelhantes ou diversos. Infelizmente, entrados na segunda década do milénio, cada vez menos se encontra a descoberta, e cada vez mais se vê a novidade ou a renovação.

A análise sumária de alguns medicamentos recentes em oncologia, suas indicações e parâmetros de resposta[2] pode ser relevante:

- Abiraterona, utilizado no cancro da próstata, permite um aumento da sobrevivência livre de progressão da doença antes de quimioterapia da ordem dos 8,3 a 16,5 meses e, quando usado após quimioterapia, aumenta a sobrevida global entre 11,2 a 15,8 meses.
- Ipilimumab, utilizado no melanoma maligno metastático, tem resposta terapêutica em 14 a 24% dos doentes, e a sobrevida global tem um aumento de 6 a 10 meses.
- Everolímus, utilizado no cancro da mama metastático, permite um aumento da sobrevivência livre de progressão da doença de 4 a 11 meses.
- Eribulina, utilizado no cancro da mama metastático, permite um aumento da sobrevida global de 321 a 403 dias.

Verifica-se que, embora ocorram inovações relevantes, por vezes com mecanismos de acção totalmente novos, o impacto na doença é, em média, reduzido, embora o custo associado não o seja. Isto é particularmente mais relevante quando comparado com medicamentos antigos, por vezes abandonados comercialmente, e que mesmo em doença oncológica têm potencial de cura.

O exemplo acima não pretende trazer uma perspectiva negativa da inovação terapêutica. Se é verdade que na oncologia a evolução é lenta, não o é menos que noutras áreas terapêuticas houve evolução dramática e a ritmos diversos. Tomemos alguns exemplos apresentados recentemente.[3]

No combate ao VIH, a descoberta da zidovudina no final da década de 80 trouxe "nova esperança" aos doentes com uma doença fatal. Os resultados eram pobres e de duração limitada, mas a investigação coerente e estruturada levou a um aumento dramático da eficácia através da associação de mecanismos de acção, e hoje, cerca de 25 anos depois, a doença é controlada pela terapêutica e a inovação faz-se no controlo das reacções adversas ou na melhoria da adesão à terapêutica. Resumindo, primeiro cuidou-se da eficácia, depois das resistências e hoje o que está em causa é a segurança. Neste contexto, não se pode argumentar que uma melhoria no perfil de reacções adversas não é inovação: no estádio de desenvolvimento da terapêutica para o VIH, esta é de facto a inovação necessária hoje.

Olhando para uma outra doença viral, a hepatite C, o caminho parece começar a ser paralelo ao da infecção por VIH: depois de décadas sem inovação, com terapêuticas de eficácia moderada e reacções adversas relevantes (interferão associado a ribavirina), a entrada no mercado em 2011 de antivirais como o telaprevir e o boceprevir permitiu um aumento dramático da eficácia em doentes resistentes às terapêuticas anteriores. Em 2014 chegam já ao mercado medicamentos que aumentam ainda mais a eficácia nos vários grupos alvo e que, em alguns casos, começam a permitir perfis de reacções adversas muito mais favoráveis: parece que o caminho que no VIH demorou mais de 25 anos, agora poderá ser percorrido em 5 anos.

Regressando à oncologia, e focando no melanoma maligno metastático, doença incurável, de progressão frequentemente rápida e quase sempre fatal, o caminho terapêutico poderá estar no seu início.[4] A aprovação do ipilimumab (anticorpo que bloqueia o antigénio associado ao efeito citotóxico dos linfócitos T, permitindo assim ultrapassar a tolerância imunitária) parece um avanço modesto, pelas baixas taxas de resposta e riscos relevantes, mas é um passo importante naquilo que é um "beco sem saída" terapêutico. Em paralelo, o conhecimento crescente dos mecanismos celulares da doença oncológica permitiu a aprovação do vemurafenib (inibidor BRAF),[2] que é eficaz num grupo restrito de doentes (mutação BRAF V600), embora com reduzida duração de resposta. Já em Junho de 2014 surge a aprovação do trametinib (inibidor da actividade da quinase e da activação da quinase 1 MEK1 e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular activado pelo mitogénio).[2] Um outro inibidor das quinases RAF, recentemente aprovado para esta doença oncológica é o dabrafenib, que apresenta um espectro de inibição supostamente mais alargado. Estão em vias de aprovação regulamentar medicamentos que bloqueiam a proteína PD-L1, ajudando o sistema imunitário a reconhecer e atacar as células do melanoma.

Embora fora do âmbito deste artigo, importa esclarecer sumariamente algumas designações utilizadas acima:

- "BRAF" refere-se a um gene humano que codifica uma proteína denominada B-Raf, mais correctamente a quinase serina/treonina B-Raf. Esta proteína está envolvida na sinalização intracelular para a reprodução celular, e apresenta mutações em determinadas doenças oncológicas, pelo que a sua inibição selectiva tem potencial terapêutico.
- MEK (*Mitogen-activated protein kinase kinase*) diz respeito a uma quinase que intervém na fosforilação da proteína quinase activada pelo mitogéneo. Esta faz parte de uma cascata de sinais que é activada no melanoma maligno, sendo que a sua inibição bloqueia a proliferação celular e induz a apoptose.
- PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) é uma proteína cuja sobreexpressão pode permitir às células neoplásicas evitar o sistema imunitário do doente.

Os resultados terapêuticos de todos estes medicamentos são aparentemente modestos, mas considerando o potencial de eventuais terapêuticas de combinação e os desenvolvimentos em curso, poderemos estar a assistir a uma real inovação no tratamento desta doença.

Recapitulando, o conceito de inovação terapêutica varia com o grau de desenvolvimento a que se aplica: para uma patologia grave sem opções terapêuticas, será inovação um novo mecanismo de acção, ainda que com respostas modestas ou reacções adversas relevantes. Para um enquadramento onde existem várias opções comparáveis, apenas uma evolução dramática dos resultados pode ser considerada inovação, num processo que é contínuo e irregular, e que nem sempre satisfaz as promessas e as esperanças que suscita.

OS CUSTOS DA INVESTIGAÇÃO – PORQUE É QUE O PREÇO DA NOVIDADE DE HOJE É MAIOR QUE O DA INOVAÇÃO DE ONTEM

Do anteriormente exposto, resulta que o desenvolvimento da inovação terapêutica é um processo que frequentemente começa com ganhos modestos. No entanto, o custo que estes ganhos têm para a sociedade tem uma tendência crescente que poderá estar já para além do que é comportável.

De facto, temos sido confrontados recentemente com notícias sobre a falta de "acesso à inovação". Nestes casos, duas situações poderão ser consideradas: ou estamos perante uma mudança dramática no paradigma de uma doença grave, reconhecida por todos, mas cujo custo é de todo incomportável, ou estamos perante ganhos modestos, naturais nos processos de inovação terapêutica, mas com custos aparentemente muito exagerados.

Uma opção simplista, que não se aceita linearmente, seria assumir que a procura de lucro excessivo é a causa de todo o problema, que as empresas envolvidas no desenvolvimento de medicamentos procuram obter da sociedade benefícios excessivos face aos produtos que disponibilizam.

O problema é provavelmente muito mais complexo, como foi apresentado recentemente.[5] Vejamos alguns factos:

- Oito das companhias mais relevantes na área do medicamento gastam entre 14,2 e 20,8% do seu rendimento na rubrica "investigação e desenvolvimento". Em valores absolutos (2011) os montantes anuais vão dos 5007 aos 9239 milhões de dólares (EUA).
- Estima-se que apenas 8% dos medicamentos que entram na fase I conseguem chegar ao mercado (a principal causa de insucesso é falta de eficácia).
- A probabilidade média de uma empresa gerar 2 novos medicamentos aprovados por ano é de cerca de 0,06%.
- O tempo de desenvolvimento total de um novo medicamento é da ordem dos 14 anos, o que significa que os medicamentos de hoje resultam dos investimentos decididos no virar do milénio.
- Os custos de investigação de um novo medicamento, estimados em 2003, eram de cerca de 802 milhões de dólares (EUA).
- No entanto, uma simples análise em que se divide o custo total declarado pelas empresas como "investigação e desenvolvimento – I&D" (com base num período de 10 anos) pelo número de medicamentos que de facto chegam ao mercado dá um valor muito mais elevado, entre cerca de 6000 milhões e 13000 milhões de dólares (5 empresas que mais gastam em I&D), conforme se ilustra na tabela abaixo:[6]

QUANTO GASTAM AS EMPRESAS EM INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO POR CADA NOVO MEDICAMENTO LANÇADO NO MERCADO

Empresa	Medicamentos Lançados	Gastos I&D - últimos 10 anos ($MIL)	Gastos I&D por medicamento ($MIL)
Abbott	1	13183	13183
Sanofi	6	60768	10128
AstraZeneca	4	38245	9561
Hoffmann-La Roche	8	70928	8866
Pfizer	10	77786	7779

Embora esta tabela tenha algumas falhas apontadas pelo autor (por exemplo a inclusão em I&D de custos com outros produtos que não medicamentos, ou inclusão de custos com a monitorização da segurança) e outras que poderão ser presumidas, por exemplo custos de divulgação dos resultados de investigação (nomeadamente eventos), a realidade é que os gastos são muito elevados em todo o processo.

O impacto destes custos é naturalmente suportado pelo utilizador final, levando assim ao actual paradigma de preços crescentes para novidades minguantes, mesmo que relevantes num processo de inovação terapêutica real.

PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Sobre o processo de inovação terapêutica propriamente dito, atrás dos conhecimentos científicos de base e da necessidade terapêutica não satisfeita surgirão certamente muitos novos medicamentos. Alguns serão de facto capazes de mudar o curso de doenças graves, outros haverá que se posicionarão como degraus num processo de inovação progressivo, e outros ainda que procurarão utilizar alguma novidade menor para encontrar o seu nicho de mercado. Cabe aos agentes que velam pela saúde dos cidadãos (profissionais de saúde, sistemas e serviços de saúde, etc.) utilizar estes medicamentos com critério e sem embarcar em sensacionalismos ou pressões menos legítimas.

Sobre a capacidade de pagar essa inovação, existem dois mecanismos que se devem complementar: o critério rigoroso por parte dos utilizadores, enquadrado pelos limites económicos inultrapassáveis, e a evolução da própria indústria farmacêutica, que já iniciou um processo global de racionalização de processos e de travagem do crescimento dos gastos com I&D por produto aprovado, sem prejuízo da continuidade da aposta no lançamento de novos produtos, cuja eficácia terapêutica deve ser acompanhada pela eficiência do seu processo de desenvolvimento.

A bem de todos nós, potenciais doentes, terá de haver mais inovação que constitua uma verdadeira "descoberta" e não apenas uma "novidade".

António Melo Gouveia
IPO - Lisboa

Referências bibliográficas

1. Dicionário da Língua Portuguesa. Porto Editora. [acedido a 02-06-2014]. Disponível em: http://www.portoeditora.pt/espacolinguaportuguesa/dol/dicionarios-online/
2. INFOMED. [acedido a 02-06-2014]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/
3. Jonsson B. What is an Inovative Drug. EAHP Congress, March 2014. [acedido em 04-08-2014]. Disponível em: http://www.farmaactueel.nl/webcasts/extern/EAHP2014/Inleiding.htm
4. What's new in research and treatment of melanoma skin cancer? American Cancer Society, Last revised: 09/05/2014. [acedido em 04-08-2014]. Disponível em: http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-new-research
5. Schumacher A. The cost of innovation in the pharmaceutical industry – A review. EAHP Congress, March 2014. [acedido em 04-08-2014]. Disponível em: http://www.farmaactueel.nl/webcasts/extern/EAHP2014/PDF/Schuhmacher.pdf
6. Adaptado de: Herper M. How much does pharmaceutical innovation cost? A look at 100 companier. [acedido em 04-08-2014]. Disponível em: http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/the-cost-of-inventing-a-new-drug-98-companies-ranked

BOLETIM DO CIM - Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rodrigo Campos; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.