

RDC nº60, de 10 de outubro de 2014

Notice To Applicants Volume 2A Proce
Chapter 2 Mutual recongnition

Guideline on Active Substance Master
File Procedure

RDC nº45, de 9 de agosto de 2012

Guideline on the Processing of Renewals in the Centralized

nº50, de 6 de Novembro de 2013

RDC nº31, de 11 de agosto

Notice To Applicants Volun
Procedures for Marketing
Authorisation Chapter 1

C nº37, de 3 de agosto de 20

Marketing Authorisation

Diretiva 2001/83/CE do Pa
Conselho

e on the Investigation of Bioequivalence

RDC nº10, de 21 de março de 201

RDC nº 20, de 13 de Maio de 2015

RDC nº25, de 16 de Junho de 2011

Stability Testing of New Drug Substances and Products

Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu

Rita Pereira Gonçalves

Comparação de dois Enquadramentos Regulamentares: Brasil versus Europa

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Mestre António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Rita Pereira Gonçalves

Comparação de dois Enquadramentos Regulamentares: Brasil versus Europa

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Mestre António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita Pereira Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010139429, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que, este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

(Rita Pereira Gonçalves)

O Tutor da Monografia

(Professor Mestre António Augusto
Miranda Lemos Romão Donato)

A Aluna

(Rita Pereira Gonçalves)

Agradecimentos

Aos meus pais. Pela força e coragem que desde sempre me transmitiram, mais ainda, nesta que foi uma fase tão importante da minha vida. Ao apoio, confiança e amor que me é incansavelmente oferecido.

Ao meu irmão, meu cúmplice e amigo. Ao exemplo que ele me é enquanto pessoa e profissional. A toda a disponibilidade e ajuda. Também à sua namorada, pelo apoio e amizade.

Aos meus amigos. Aos que me acompanharam nesta jornada e com os quais partilhei o meu dia a dia. Àqueles que pela distância nem sempre puderam estar pessoalmente, mas estiveram sempre no coração. Em especial, às minhas duas amigas e colegas de casa, Marisa e Vânia. Pelos bons e pelos maus momentos, pelas gargalhadas e lágrimas partilhadas. Pelas recordações que comigo levo para a vida.

Ao meu orientador e professor António Donato. À disponibilidade e ajuda que me dedicou no acompanhamento deste último e grande desafio que marcou a minha transição académica.

Aos restantes professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A toda a dedicação e esforço despendido na transmissão dos seus conhecimentos àqueles que serão os futuros farmacêuticos deste país.

A Coimbra. À mítica cidade de Coimbra. Envolta de tradições e que me fez sentir como se, desde sempre a ela pertencesse.

A todos. A todos os que passaram na minha vida e de uma forma ou de outra contribuíram para que eu me tornasse naquilo que sou hoje.

Um grande Obrigada!

“Sabemos muito mais do que julgamos,

Podemos muito mais do que imaginamos.”

Índice

Lista de Abreviaturas	v
Resumo	vi
Abstract	vi
1. Introdução.....	1
2. Apresentação das Autoridades Regulamentares.....	2
2.1. ANVISA.....	2
2.2. EMA e as Autoridades Nacionais.....	3
3. Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado.....	4
3.1. Procedimento Centralizado	4
3.2. Procedimento Descentralizado	6
3.3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....	7
3.4. Procedimento Nacional.....	8
4. Submissão do Registo.....	8
5. Caducidade do Registo	9
6. Revalidação do Registo	10
7. Dossier de Registo – Autorização de Introdução no Mercado.....	10
7.1. Requisitos Específicos	14
8. Outras Especificidades	18
9. Aprovação de Preços	20
10. Conclusão	21
11. Bibliografia	23
12. Anexos	28

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF - Boas Práticas de Fabrico

CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CMDh - *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*

CPP - *Certificate of Pharmaceutical Product*

CTD - *Common Technical Document*

eCTD - *electronic Common Technical Document*

EEE - Espaço Económico Europeu

EM - Estado-Membro

EME - Estado-Membro envolvido

EMR - Estado-Membro de referência

EFTA - *European Free Trade Association*

EMA - *European Medicines Agency*

FI - Folheto Informativo

GGMED - Gerência Geral de Medicamentos

ICH - *International Council for Harmonisation*

OMS - Organização Mundial de Saúde

RCM - Resumo das Características do Medicamento

UE - União Europeia

Resumo

A regulamentação farmacêutica procura definir e estabelecer um conjunto de requisitos que devem ser considerados a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia adequadas às exigências do medicamento. No âmbito deste trabalho procura-se evidenciar as disparidades decorrentes dos procedimentos vigentes e da própria autorização de introdução no mercado, tomando como elementos comparativos a Europa e o Brasil. A Europa com um sistema mais consolidado e o Brasil com claros objetivos de melhoria. Rumo àquele que é o objetivo principal- a defesa da saúde pública- faz todo o sentido continuar a investir numa regulamentação global do medicamento harmonizada, garantindo desta forma o acesso generalizado por parte de toda a população.

Abstract

The pharmaceutical regulation seeks to define and establish a set of requisites in order to ensure the right quality, efficacy and security adapted to the medicinal products requirements. Within this work it was intended to highlight the disparities due to the current procedures and the marketing authorization application itself, taking as comparative elements Europe and Brazil. Europe having a consolidated system and Brazil with clear improvement goals. Towards the one defined as main goal- the protection of public health- it makes sense to keep investing in a global and harmonized medicinal regulation, ensuring populations widespread access.

I. Introdução

No decorrer dos últimos anos muitos foram os avanços da ciência, nomeadamente na área da saúde. O aumento da esperança média de vida e o conseqüente aumento do consumo de medicamentos levou a que, não só se tenham dispensado mais esforços na investigação e conceção dos mesmos, como também, na sua regulamentação.

O medicamento tem um longo ciclo de vida, composto por diversas etapas que são criteriosamente avaliadas, sendo que, neste se integram atividades que vão desde a investigação e desenvolvimento à sua comercialização e utilização.¹

Atualmente, o setor do medicamento é um dos mais regulamentados, ainda que em tempos o não tenha sido. A necessidade de proteção da saúde pública levou a que o registo dos medicamentos assentasse na avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia, antes da sua introdução no mercado, através do cumprimento de rigorosos critérios.

Como forma de assegurar este controlo, existem conjuntos normativos específicos, que definem os parâmetros pelos quais as autoridades regulamentares devem avaliar os medicamentos e, também, os elementos necessários para que se obtenha uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Se na Europa, a legislação regulamentar está harmonizada, o mesmo não se verifica em outras áreas geográficas, nomeadamente na América Latina, onde diferenças no formato e conteúdo dos dossiers são recorrentes.

O crescimento contínuo do mercado farmacêutico em países da América Latina, mais concretamente no Brasil, tem-no tornado nos últimos anos num alvo com particular interesse para diversas empresas farmacêuticas, que têm vindo a expandir a sua atividade nos considerados novos países emergentes.

Cabe assim, ao requerente de AIM, a elaboração de um *dossier* que seja concordante com os requisitos da autoridade regulamentar à qual quer submeter o seu pedido, e obter, desta forma, a autorização para a comercialização do medicamento.

Como tal, diferentes requisitos antevêm-se como barreiras regulamentares, que deverão ser contornadas de modo a assegurar a apresentação de todos os documentos necessários.

Com base nestes critérios, será então feita a comparação dos dois enquadramentos regulamentares, do Brasil e da Europa. Pretende-se assim, no âmbito deste trabalho, reunir

informações relevantes que, num futuro possam servir de suporte para fins profissionais, e no presente, desde já, possam servir para todos os outros colegas que nesta área laborem.

2. Apresentação das Autoridades Regulamentares

Como ponto de partida serão apresentadas as autoridades competentes pela regulamentação do setor do medicamento: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – no Brasil e a European Medicines Agency – EMA – e as autoridades competentes de cada país, na Europa.

2.1. ANVISA

A organização federativa do Brasil consagra uma grande centralização de poderes e competências a nível federal, havendo contudo, também, uma divisão das mesmas entre outras entidades federativas, como sendo os Estados e os Municípios.

Como parte integrante do nível federal, o Ministério da Saúde é o órgão máximo do setor do medicamento no Brasil, sendo no entanto, a autoridade competente responsável pelo seu registo, a ANVISA. Ainda que esta detenha grande parte das competências regulatórias, a regulação deste setor ainda se encontra muito dividida por entre um conjunto de organizações governamentais.²

A ANVISA, criada em 1999 e definida como uma agência regulatória, encontra-se vinculada ao Ministério da Saúde e apresenta como campo de atuação, não um setor específico, mas sim, todos os setores relacionados com produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira. Juntos, compõe assim, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (SNVS).³

Atualmente, a ANVISA, é responsável, não obstante as outras atividades, pelo processo de avaliação dos pedidos de registo de medicamentos, através da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED). Esta encontra-se dividida em diferentes unidades especializadas, que são entre elas, responsáveis por diferentes atividades. Assim sendo, no que diz respeito ao registo de medicamentos novos, cabe a responsabilidade à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC) de efetuar a avaliação. A GGMED é ainda composta por mais quatro gerências: a Gerência de Medicamentos Similares (GEMES) e a Gerência de Medicamentos Genéricos (GEMEG), que são responsáveis pela aprovação de medicamentos Similares e Genéricos, respetivamente; a Gerência de Medicamentos Isentos,

Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH); e por fim, a Unidade de Produtos Biológicos e Hemoderivados (UPBIH).⁴

Será também importante reforçar que, uma aprovação de registo confirmada pela ANVISA é exclusivamente válida para o Brasil. Não existindo portanto, ainda, uma regulamentação que esteja harmonizada na América do Sul. Todavia, mesmo que esta se encontrasse efetivamente harmonizada, uma AIM concedida pela ANVISA continuaria a ser válida apenas no Brasil, porque se trata de uma agência nacional e não um organismo supranacional como a EMA.

2.2. EMA e as Autoridades Nacionais

Contrariamente ao referido, na Europa, o processo de registo de medicamentos encontra-se harmonizado, sendo similar em todos os Estados-Membro da União Europeia e em três dos quatro membros da EFTA (*European Free Trade Association*) – Liechtenstein, Islândia e Noruega (também designados por países EEE-EFTA).⁵

A criação da UE veio permitir a livre circulação de pessoas, bens, serviços e capitais, levando à adoção de disposições e normas comuns para todos os Estados-Membro, nomeadamente ao nível da saúde.⁶

A Agência Europeia de Medicamentos foi criada em 1995 e encontra-se sediada em Londres, na Inglaterra. Como agência descentralizada é responsável pela avaliação científica e supervisão dos medicamentos desenvolvidos para utilização na UE, tendo sempre em vista, a promoção e proteção da saúde pública e animal.⁷ Tem, entre outras funções, a de coordenar a avaliação científica da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos submetidos a avaliação, prestando o melhor aconselhamento possível, neste âmbito, a todos os Estados-Membro.

A EMA é composta por um conselho administrativo – representantes dos Estados-Membro, da Comissão Europeia e do Parlamento Europeu–, e por um grupo técnico – os comités científicos. Ao último, cabe-lhe o desenvolvimento de decisões e pareceres, de modo a que se cumpram rigorosamente as condições de qualidade, segurança e eficácia. Integram-se neste grupo seis Comitês: o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), o Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP), o Comité de Medicamentos Órfãos (COMP), o Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), o Comité Pediátrico (PDCO) e o Comité de Terapias Avançadas (CAT).

A CHMP, como entidade científica perita na avaliação dos pedidos de registo de medicamentos e emissão de pareceres, favorável ou não, é responsável por grande parte das questões relacionadas com os medicamentos de uso humano.⁸

Contudo, nem todos os procedimentos de registo exigem a intervenção da EMA. Alguns, como veremos, requerem apenas a contribuição das autoridades nacionais, sediadas em cada Estado-Membro, para a sua avaliação. A EMA funciona aqui, como uma rede que, além de congrega os recursos científicos dos Estados-Membro da UE e do EEE-EFTA, está em constante articulação entre eles.

Auxiliar no entendimento entre as diferentes partes interessadas a nível mundial, reflete-se ainda, o papel incontestável, da *International Council of Harmonisation* (ICH), responsável pela disponibilização de guidelines harmonizadas para o desenvolvimento farmacêutico global e para a sua regulamentação.⁹

3. Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado

Para a obtenção de uma AIM, as autoridades nacionais (ANVISA no caso do Brasil ou autoridades competentes de cada um dos Estados-Membro, na Europa) ou europeias (EMA), devem assentar a sua avaliação exclusivamente em critérios científicos e com objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento em questão, que visem a proteção da saúde pública.

Em contexto europeu, são quatro os procedimentos disponíveis para a obtenção da autorização de comercialização de medicamentos, contrariamente ao Brasil, onde existe só um. Em comum temos o procedimento nacional, que apesar dos requisitos de cada autoridade, tem a mesma designação e são autorizações, tal como o próprio nome indica, válidas apenas para o país ou Estado-Membro em causa.

Por outro lado, existem três procedimentos que são exclusivamente europeus e que asseguram a disponibilização de medicamentos aos cidadãos de mais de um Estado-Membro.

3.1. Procedimento Centralizado

O procedimento centralizado é efetuado diretamente à EMA e, obtendo uma AIM, permite o acesso direto do medicamento ao mercado único da Comunidade Europeia. Neste sentido, existem alguns medicamentos que seguem obrigatoriamente esta avaliação:

- os medicamentos desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos;
- os medicamentos veterinários, destinados a ser utilizados como potenciadores de rendimento a fim de promover o crescimento dos animais ou aumentar a sua produtividade;
- os medicamentos para uso humano que contenham uma substância ativa nova que, ainda não esteja autorizada na Comunidade, e cuja indicação terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes patologias: síndrome de imunodeficiência adquirida, neoplasia, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias, doenças virais, e;
- os medicamentos órfãos.

Este pode ainda, ser facultativamente adotado pelo requerente, perante inovação terapêutica ou perante um benefício implícito para a sociedade, devendo nessa situação, ser sujeito à aprovação por parte da Comissão Europeia.¹⁰

Qualquer medicamento biosimilar, genérico ou híbrido relativo aos anteriores, pode também seguir, o procedimento centralizado.

A avaliação científica destes registos é efetuada pelo CHMP, sendo este constituído por membros especialistas, nomeados por cada Estado-Membro.

São nomeados também, um perito relator e um co-relator que procederão a uma avaliação independente da documentação submetida. Estes elaborarão um relatório de avaliação, com a intervenção ou não de outros peritos competentes em domínios científicos ou técnicos específicos, podendo o requerente ser interrogado no decorrer do processo, para o esclarecimento de eventuais dúvidas.

O comité científico dará o seu parecer definitivo relativo à avaliação, transmitindo-o à Comissão, aos Estados-Membro e ao requerente. Se favorável, à concessão da autorização de introdução do medicamento em questão, serão anexados ao parecer os documentos necessários que permitirão a tomada de decisão por parte da Comissão.¹¹

No anexo I apresenta-se um calendário padrão da avaliação do procedimento centralizado.

3.2. Procedimento Descentralizado

O procedimento descentralizado assenta no pressuposto de que a avaliação de um medicamento, feita por um Estado-Membro, é válida e reconhecida pelos outros, permitindo a obtenção de AIM nacionais em mais de um país, e consoante a escolha do requerente.

Todavia, se a avaliação técnico-científica é concluída em simultâneo e todos os Estados-Membro envolvidos (EME) têm que conceder a AIM, as autorizações nacionais não serão obtidas concomitantemente. Cada uma será adquirida de acordo com os procedimentos próprios de cada país.

Este procedimento é assim viável apenas para medicamentos que ainda não tenham obtido qualquer autorização de introdução no mercado, em nenhum dos Estados-Membro. Várias cópias do *dossier* são submetidas às autoridades competentes dos países em questão, sendo que, um deles funciona como Estado-Membro de referência (EMR) e os outros como Estados-Membro envolvidos. O primeiro elaborará o relatório de avaliação, que será posteriormente enviado aos EME, juntamente com o resumo das características do medicamento (RCM), o folheto informativo (FI) e a cartonagem. Os segundos procederão à sua avaliação. Neste processo, esforços deverão ser feitos para que um consenso seja atingido, de modo a que não haja necessidade de recorrer ao CMDh – *Co-Ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*.

No entanto, se existir a possibilidade de um potencial risco grave para a saúde pública, esta deve ser transmitida e pormenorizadamente fundamentada, não só ao Estado-Membro de referência, como também, aos Estados-Membro envolvidos e ao requerente.

No intermédio, questões poderão ser colocadas pelos EME, e eventualmente, até mais exigências poderão ser feitas ao requerente, a fim de obter mais esclarecimentos. Consoante a complexidade das respostas, poder-se-á alargar o tempo disponível do requerente para a apresentação das mesmas.

A CMDh intervirá em situações de desacordo, indicando a sua posição final, de forma a obter a uma decisão unânime. Caso não surja consenso, o mesmo procedimento é encaminhado para a EMA, onde o CHMP arbitrará o procedimento.

No caso de assentimento proceder-se-á aos procedimentos de Fase Nacional nos países envolvidos e apresentar-se-ão as devidas traduções. O mesmo se verifica, caso se tenha chegado a acordo, anteriormente à intervenção da CMDh ou do CHMP.¹²⁻¹⁴

No anexo II apresenta-se um calendário padrão da avaliação do procedimento descentralizado.

3.3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O procedimento de reconhecimento mútuo, tal como o próprio nome indica, consiste no reconhecimento mútuo pelos Estados-Membro, aos quais é submetido o pedido de autorização de introdução no mercado, de uma AIM já concedida noutra EM. Este deve, mais uma vez, ser aplicado simultaneamente em um ou mais países, diferindo do procedimento descentralizado pela necessidade de obter previamente uma AIM nacional num Estado-Membro.

Neste procedimento cabe o título de Estado-Membro de referência ao país da UE que detém a AIM inicial, sendo que, os restantes, onde o pedido é submetido para reconhecimento, são designados Estados-Membro envolvidos. Mais uma vez, devem os EME aprovar o relatório de avaliação elaborado pelo EMR e o resumo das características do medicamento, o folheto informativo e a cartonagem elaborados pelo requerente, devendo também alertar, caso exista, a possibilidade de potencial risco para a saúde pública. Nesse caso, o processo será remetido para o CMDh, de modo a tentar alcançar a unanimidade e, uma vez mais, se a abordagem falhar, entrará em curso a EMA com os seus Comitês, arbitrando a continuidade do procedimento.

O requerente deverá sempre, numa primeira fase, abordar o EMR do procedimento de reconhecimento mútuo, a fim de discutir a atualidade do *dossier* e eventualmente o relatório de avaliação, quando já emitidos há algum tempo.

No caso de assentimento, as autorizações de introdução no mercado nacionais, nos Estados-Membro envolvidos, deverão ser concedidas no prazo estipulado, não obstante ao eventual não reconhecimento da aprovação do RCM, FI ou cartonagem por parte de algum.

Ao requerente cabe ainda a responsabilidade de entregar as traduções aprovadas da documentação, nos 5 dias subsequentes à aprovação da AIM.

De salientar ainda que, no decorrer do ciclo do medicamento, as autorizações de introdução no mercado, obtidas através dos dois procedimentos anteriormente referidos, carecem de renovação e alteração/atualização conjunta, isto é, têm que ser submetidas às autoridades de todos os Estados-Membro envolvidos.^{12,14}

No anexo III apresenta-se um calendário padrão da avaliação do procedimento de reconhecimento mútuo.

3.4. Procedimento Nacional

O procedimento nacional é o único que coexiste em ambos os enquadramentos regulamentares aqui avaliados.

No que concerne à Europa, este é o procedimento mais limitativo, na medida em que se adequa apenas a medicamentos para os quais se pretenda obter uma AIM que seja aprovada em apenas um Estado-Membro ou eventualmente, para uma posterior submissão de um procedimento de reconhecimento mútuo.

Os pedidos nacionais são avaliados pelas autoridades competentes de cada Estado-Membro, as quais concedem a AIM, ficando o requerente sujeito às disposições nacionais de cada um. Nestes processos e durante a avaliação do pedido de AIM, o requerente fica sujeito a notificação para apresentação de esclarecimentos relativos à documentação de suporte ou documentação adicional.¹⁵

No Brasil, tal como em todos os países da América Latina, o único procedimento de registo de medicamentos vigente é o procedimento nacional. Aqui, uma AIM aprovada por uma autoridade competente é válida apenas, para o respetivo país.

No que diz respeito ao tempo de aprovação, é por norma prolongado, principalmente quando se tratam de medicamentos novos ou oriundos de outro país que não o Brasil.

É sabido que, o Brasil se apresenta como um mercado emergente de indústria farmacêutica, contudo, o seu fornecimento de medicamentos, é ainda, muito dependente da importação.¹⁶ Neste sentido, importa conhecer os requisitos regulamentares específicos do país, de modo a agilizar o processo de avaliação e evitar atrasos na aprovação.

4. Submissão do Registo

A harmonização da documentação solicitada aquando do pedido de AIM permite uma gestão mais fácil do ciclo do medicamento, no pré e pós registo, pela simplificação da comunicação entre o requerente e a(s) autoridade(s) regulamentar(es) envolvida(s) no processo e pelo acompanhamento do mesmo.

Neste sentido, a Europa tem vindo a implementar gradualmente a obrigatoriedade do formato eCTD – *electronic Common Technical Document* – para a submissão da documentação de autorização de introdução no mercado. Esta submissão eletrónica, criada através das especificações da ICH, vem melhorar a qualidade da informação regulamentar cedida e facilitar também a sua avaliação.¹⁷ Importante será ainda de referir que, esta apresentação não se limita ao *dossier* do produto final, mas também a outros documentos, como é exemplo o *Active Substance Master File (ASMF)*, referente às substâncias ativas, e que se encontra incorporado na documentação do registo.¹⁸

Até à data, apenas para o procedimento centralizado se verifica esta obrigatoriedade, sendo contudo visível, a adesão nos outros procedimentos. Nas autoridades competentes nacionais não existe, ainda, uniformidade na forma de submissão da documentação, podendo esta ter formato eCTD ou NeeS (*Non eCTD eletronic Submission*).¹⁹ Já o formato é obrigatoriamente CTD em toda a EU desde 2003.²⁰ Espera-se porém que, até 2018, toda a documentação seja entregue, para todos os procedimentos, exclusivamente, via eletrónica e em formato CTD.²¹

Ainda que esta configuração já esteja adotada na União Europeia, no Japão e nos Estados Unidos da América, ela não é universal.²² No Brasil, a lista de documentação a apresentar no *dossier* de AIM apresenta alguns pontos semelhantes ao CTD, no entanto, a sua disposição não é igual. Verifica-se aqui que, o envio da documentação é feito em papel, e recentemente, deverá também ser enviado eletronicamente^{23,24}, com exceção dos medicamentos novos em que a submissão já deverá ser feita exclusivamente via eletrónica.²⁵

Cabe assim ao requerente, conhecer, previamente à submissão dos documentos, as exigências regulamentares existentes no país de forma a preencher os requisitos necessários.

5. Caducidade do Registo

Após a aprovação da autorização de introdução no mercado, o requerente detém de um período máximo, no qual deve produzir e colocar o respetivo medicamento no mercado.

Na Europa, qualquer autorização não utilizada durante 3 anos consecutivos, iniciais ou após um período de comercialização, é considerada caducada, salvo se razões de saúde pública o justificarem.²⁶

Segundo a ANVISA, o período estabelecido para o qual o requerente deve colocar o medicamento em comercialização, sob pena de anulação do registo, é de 5 anos.²³

6. Revalidação do Registo

Uma vez cedida a autorização de introdução no mercado de um medicamento, deve o requerente, após um determinado tempo, proceder à revalidação do seu registo.

Tanto na Comunidade Europeia como no Brasil, a AIM tem uma validade inicial de 5 anos, e até recentemente a revalidação seria requerida, na Europa, até 9 meses antes da cessação da mesma, para procedimentos centralizados²⁷, e até 6 meses para os outros procedimentos vigentes^{26,28}, tal como também no caso do Brasil.²³ Atualmente na Europa o prazo é de 9 meses para todos os procedimentos.

Diferem ainda na sua periodicidade. Decorridos os primeiros 5 anos, a autorização de comercialização é renovada, com base na avaliação da relação benefício-risco à exposição do medicamento. Neste sentido, na UE, o requerente deve documentar, junto da autoridade competente do respetivo país ou da EMA, a avaliação da qualidade, segurança e eficácia, tal como, todas as alterações que se verifiquem da autorização inicial. Caso não se levantem questões relacionadas com a farmacovigilância, a autorização é estendida por tempo ilimitado, caso contrário, nova renovação será exigida daí a mais 5 anos.²⁶

No Brasil, a revalidação deverá ser requerida, tal como já foi referido, até 6 meses antes do fim da validade da AIM. Quando a sua avaliação não é proferida atempadamente pela Anvisa, é concedida uma renovação automática ao requerente, a fim de não prejudicar a comercialização do medicamento. Contudo esta é provisória, alterando para caráter definitivo, e por mais 5 anos, se realmente obtiver apreciação positiva. As solicitações que provirem depois do prazo terão o seu registo caducado e cancelado.²⁹

7. Dossier de Registo – Autorização de Introdução no Mercado

A preparação de um dossier de registo, o suporte de um pedido de AIM, deve obedecer a um conjunto de requisitos regulamentares.

Este, consagrante de toda a documentação necessária à submissão, avaliação e aprovação de um medicamento apresenta-se, em diversos países, com um formato específico – o já referido CTD, ou a sua variante eletrónica eCTD. Este modelo uniformizado, expõe os seus conteúdos de forma clara e transparente, facilitando, não só a parte requerente, na elaboração do mesmo, como também, a dos peritos na sua revisão e avaliação. Visa assim, a poupança de tempo e recursos, além de facilitar toda a comunicação entre as diferentes partes.

Na Europa e nas restantes regiões ICH (Estados Unidos da América e Japão), é este o formato oficialmente aceite para a submissão dos pedidos, observando-se no entanto, atualmente, também um esforço para que este seja adotado noutras regiões (regiões não-ICH).³⁰

No que diz respeito ao Brasil e aos restantes países da América Latina, não existe nenhum formato de *dossier* harmonizado, devendo cada um ser preparado de acordo com os requisitos nacionais de cada país. Pelo facto de a globalização e a rápida expansão das indústrias farmacêuticas serem, cada vez mais, uma realidade, as divergências na informação e na disposição da mesma traduzem-se em entraves no momento de obtenção de AIM, pela demora e dispêndio do processo. Contudo, não obstante a estas diferenças, encontram-se sempre presentes os três princípios primordiais na base da aprovação dos medicamentos- a Qualidade, a Segurança e a Eficácia.

De um modo geral pode-se dividir o conteúdo do *dossier* em duas partes: uma parte administrativa, onde constam formulários, certificados, o folheto informativo ou o *layout* das embalagens de acondicionamento; e uma parte técnica, onde informação detalhada sobre o princípio ativo, o produto acabado, os relatórios de estudos não clínicos e clínicos, entre outros, estão reportados.

É de salientar que os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia, são impreterivelmente avaliados por peritos das autoridades de saúde, sendo esta baseada em critérios puramente científicos. Este processo assegura assim que, os medicamentos colocados no mercado sejam dotados de uma relação benefício/risco favorável à população.

Na Europa cabe às autoridades competentes de cada país a seleção de peritos responsáveis pela completa avaliação dos diferentes tipos de procedimentos, com exceção dos casos onde um acordo não é atingido ou dos procedimentos centralizados, onde é o CHMP a intervir.³¹

Por outro lado, no Brasil, quando o corpo técnico da ANVISA é limitado, a avaliação é feita concomitantemente com consultores externos (designados consultores *ad hoc*). Aqui, a análise do *dossier* é feita em duas etapas: a análise farmacotécnica, referente a toda a produção do medicamento e dos seus controlos, sendo feita exclusivamente por intervenientes da própria agência; e a análise da eficácia e segurança, onde um parecer sobre os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos é delineado por um ou dois consultores externos independentes, consoante os casos.³²

Vejamos de seguida uma comparação do *dossier* de registo de um medicamento no Brasil com o CTD e os respetivos requisitos específicos:

Dossier de registo apresentado no Brasil	CTD*: parte correspondente
Documentação Administrativa	
Formulários de petição FP1 e FP2	Formulário do sub-módulo 1.2, parcialmente
Pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária	Anexo 5.1 do sub-módulo 1.2
Modelo de texto de bula	Sub-módulo 1.3.1 e 1.3.2
Layout das embalagens primária e secundária	
Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registo, será fabricado, emitido pela ANVISA	Anexo 5.9 do sub-módulo 1.2 (Emitido por uma autoridade competente do EEE)
Documentação Técnica da Qualidade	
I – Sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA)	
Nomenclatura	Sub-módulo 3.2.S.1
Estrutura	
Propriedades físico-químicas	
Nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s), seu(s) endereço(s) e comprovativo de autorização para a fabricação do IFA	Sub-módulo 3.2.S.2.1
Descrição do processo de síntese	Sub-módulo 3.2.S.2.2/3
Elucidação da estrutura e outras características do IFA e das impurezas	Sub-módulo 3.2.S.3
Controle de qualidade	Sub-módulo 3.2.S.4
Estabilidade	Sub-módulo 3.2.S.7
II – Sobre o desenvolvimento da formulação	
Resumo sobre o desenvolvimento da formulação	Sub-módulos 3.2.P.2.2.1 e 3.2.P.2.4
Compatibilidade do IFA com os excipientes	Sub-módulo 3.2.P.2.1
Detalhes de fabricação, caracterização e controlos com referência bibliográfica	Sub-módulo 3.2.P.2.3 e 3.2.P.4.6
Avaliação da eficácia do sistema conservante utilizado na formulação	Sub-módulo 3.2.P.2.5
Justificativa no caso de excesso de ativo	Sub-módulo 3.2.P.2.2.2
III e IV – Relatório de produção**	
Sub-módulos 3.2.P.1 e 3.2.P.3, parcialmente	
V – Sobre o controlo de qualidade das matérias-primas	
Especificações, métodos analíticos e certificado analítico para os excipientes e IFA, realizados pelo fabricante do medicamento	Sub-módulos 3.2.P.4.1/2 e 3.2.S.4.1/2/3/4, respetivamente

Informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre controlo de Encefalopatia Espongiforme Transmissível	Sub-módulo 3.2.P.4.5 (Apêndice 3.2.A.2)
VI – Sobre o controlo de qualidade do produto terminado	
Especificações, métodos analíticos, certificado de análise e relatório de validação do método analítico	Sub-módulos 3.2.P.5.1/2/3/4
Gráfico de perfil de dissolução (quando aplicável)	
VII – Sobre a embalagem primária e secundária	
Descrição do material de embalagem	
Especificações, método analítico e resultados de controlo de qualidade de embalagem	
VIII – Sobre o envoltório intermediário (quando aplicável)	Sub-módulo 3.2.P.7
IX – Sobre os acessórios que acompanham o medicamento na embalagem comercial (quando aplicável)	
X – sobre os estudos de estabilidade do produto acabado	
Relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração (3 lotes)	
Resultados de estudos de estabilidade para medicamentos, que após abertura ou preparados, possam sofrer alteração	Sub-módulo 3.2.P.8
Resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificação para sua isenção	
Requisitos específicos para medicamentos novos	
I – Relatório de segurança e eficácia: Relatório de ensaios não-clínicos Relatório de ensaios clínicos de fase I, II e III	Módulo 4 e 5, respetivamente
II – Plano de farmacovigilância	Sub-módulo 1.8.2
Requisitos específicos para medicamentos genéricos	
I – Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução	
II – Estudos de bioequivalência	Módulo 5, parcialmente

*Formato completo do CTD poderá ser consultado no anexo IV.

**O relatório deve ser apresentado conforme disposto no anexo V.

Tabela I: Dossier de registo no Brasil versus Europa.

7.1. Requisitos Específicos

Relatório de Produção

O relatório de produção pretende fornecer informações sobre a formulação e sobre o procedimento de fabrico do produto final.

Algumas destas devem, no Brasil, ser referenciadas em maior pormenor, nomeadamente detalhes sobre os equipamentos, como são o desenho técnico, a sua capacidade e o seu princípio de funcionamento. Deverá também, ser enviada uma cópia do dossier de produção referente a um lote, no qual a ordem de produção, as fichas de pesagem e de limpeza, ordem de embalagem, controlo em processo e o certificado de análise do lote devem estar referenciados.²³

Estabilidade

Os estudos de estabilidade visam avaliar a forma como a qualidade de uma substância ativa ou do próprio produto acabado varia ao longo do tempo, sob influência de um conjunto de parâmetros ambientais, como são a temperatura, a humidade e a luz. Com base nestes, estabelecem-se o período de reanálise da substância ativa, a validade do produto e as suas condições de conservação, a fim de se conservar estável.³³

Estes estudos são conduzidos a temperatura e humidade diferentes, consoante a zona climática na qual se pretende comercializar o medicamento, zonas estas que variam conforme a zona do globo. No que diz respeito ao Brasil e à Europa são distintas, correspondendo à zona III/IVb³⁴ e I/II, respetivamente.

Assim, de modo a se poder comercializar um medicamento no Brasil ou na Europa, os estudos devem ser realizados nas condições de seguida apresentadas:

Tipo de estudo	Zona Climática	Condições
Longo prazo	Zona I/II	25°C±2°C/60%HR±5%HR ou 30°C±2°C/65%HR±5%HR*
	Zona III/IVb	30°C±2°C/75%HR±5%HR
Intermédio	Zona I/II	30°C±2°C/65%HR±5%HR
Acelerado	Zona I/II	40°C±2°C/75%HR±5%HR
	Zona III/IVb	

*se as condições a longo prazo forem 30°C±2°C/65%HR±5%HR, será desnecessário o estudo intermédio.³³

Tabela 2: Comparação das condições dos estudos de estabilidade segundo a zona a comercializar o medicamento, quando estes não são sujeitos a condições especiais de armazenamento.

Os aspetos referentes ao número de lotes a utilizar ou a frequência de execução dos estudos são muito semelhantes entre si.

Bioequivalência

A comprovação da bioequivalência de um medicamento com um de referência é um passo determinante para a submissão do registo de um medicamento genérico. Esta visa demonstrar que, perante as mesmas condições, um medicamento liberta, na mesma velocidade e extensão, a mesma substância ativa que o medicamento de referência.

Este processo requer a realização de estudos que comprovem a equivalência farmacêutica e o perfil de dissolução, anteriormente aos designados estudos de biodisponibilidade/bioequivalência.^{35,36}

No Brasil, a sua realização encontra-se à responsabilidade dos centros da Reblas- Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde, devidamente certificados pela Anvisa³⁷; assim como a escolha do medicamento de referência, deve ser referente a um medicamento adquirível no Brasil, ou no caso da sua inexistência, caberá à agência a eleição de um substituto.³⁸

O estudo dos medicamentos deve, sempre que possível, cumprir com os requisitos presentes na monografia brasileira, ou noutra referenciada pela Anvisa. Na ausência desta informação, deve ser desenvolvido um método analítico e validado pelo patrocinador do estudo ou pelo próprio Centro de Equivalência Farmacêutica.

Uma vez desenvolvido pelo patrocinador, este deve ser previamente transferido para o Centro, onde se efetuarão os estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, a fim de o mesmo proceder a uma validação parcial do método referenciado. Aqui, é fundamental que se cumpram um conjunto de requisitos, os dispostos no anexo VI, para que, posteriormente se possa então prosseguir para os estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução.³⁵

Na Europa a correlação *in vitro* e *in vivo* é também estabelecida, com a particular diferença de o medicamento de referência ser um medicamento que detenha uma autorização prévia de comercialização, neste caso, emitida por um Estado-Membro ou pela Comissão Europeia.³⁹

Por outro lado, é também facultado ao patrocinador a própria realização ou a eventual transferência, total ou parcial, dos estudos de biodisponibilidade. Quando transferidos, são adjudicados a uma organização especializada- *Contract Research Organization (CRO)*.⁴⁰

Adicionalmente existem ainda alguns medicamentos que, pelas suas características podem estar isentos destes estudos de biodisponibilidade.

Importação

A importação e a exportação são essenciais no desenvolvimento económico de um país, e neste caso, também no acesso da população a um medicamento. Nesse sentido, têm-se reunido esforços na agilização desses processos, nunca descuidando das responsabilidades inerentes dos mesmos.

Tratando-se de medicamentos a importar para o Brasil, apenas empresas detentoras de uma autorização de funcionamento para a atividade de importação, emitida pela Anvisa, o poderão fazer. Para que esta seja cedida, a empresa importadora deverá comprovar o registo prévio do medicamento noutra autoridade competente, salvo algumas exceções, e apresentar a cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e de Controlo (BPFC), emitida pela agência nacional; assim como a comprovação de boas práticas de fabricação por parte da autoridade do país fabricante.²³

Certificação emitida pela ANVISA

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, emitido pela ANVISA, é um requisito obrigatório, não só para um fabricante no Brasil, como também, para um fabricante que pretenda importar um medicamento. Este garante que a linha de produção, onde o medicamento venha a ser produzido, está conforme os parâmetros de qualidade exigidos, sendo válido por dois anos.^{41,42} Assim, por exemplo para um membro da UE, o fato de produzir segundo as Boas Práticas de Fabrico (BPF), não implica que a sua área de fabrico não tenha de ser inspecionada pela ANVISA. Neste sentido, esta inspeção deve ser solicitada atempadamente, para que não se atrase o processo de avaliação, podendo em último caso também, apresentar-se uma cópia do protocolo de solicitação de inspeção.

Existem contudo casos em que, pela equivalência das medidas adotadas entre a Anvisa e a autoridade competente do país onde é fabricado o medicamento, pode ser apresentado um documento comprovativo de boas práticas de fabricação emitido pela própria autoridade do país fabricante.^{23,24}

Certificate of Pharmaceutical Product – CPP

O CPP, introduzido pela OMS, pode ser exigido aquando da importação de um medicamento para o Brasil⁴³, funcionando como prova da qualidade, segurança e eficácia do mesmo. Este é emitido pela autoridade regulamentar do país exportador, onde detém AIM, para efeitos de exportação e registo. Constan nestes as características do medicamento já aprovado, nomeadamente detalhes do requerente, do medicamento e da periodicidade das inspeções de BPF.⁴⁴

A necessidade de apresentação de um CPP poderá, em algumas situações, representar um entrave à aprovação do registo de um medicamento, uma vez que, este poderá ser submetido no Brasil apenas após já ter sido anteriormente avaliado e autorizado por uma outra autoridade competente.

A empresa importadora será responsável pela qualidade, segurança e eficácia do medicamento a importar, devendo estar em conformidade com o registo na Anvisa. Deste modo, a metodologia e o certificado analítico de controlo de qualidade, com as respetivas validações realizadas pelo importador em laboratório próprio, deverão ser apresentadas. Estas que, deverão estar de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, a granel ou na embalagem primária.²³

Na Europa, a criação de um mercado interno veio facilitar os controlos destinados a garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos. Assim, para países oriundos do Espaço Económico Europeu, uma vez submetido uma autorização de comercialização num Estado-Membro, facilmente se conseguem reunir as condições necessárias para a concessão de uma nova AIM noutro país da União Europeia e conseqüentemente, a entrada no seu mercado. Os medicamentos poderão ainda ser, legalmente importados, segundo uma autorização de importação paralela, estando neste caso também, sempre sujeito a uma autorização de comercialização prévia.⁴⁵

Tratando-se de importações provenientes de países terceiros, os medicamentos deverão enquadrar-se nas especificações exigidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membro em causa. Adicionalmente será feita uma fiscalização, mantida à responsabilidade de cada Estado-Membro onde estes serão comercializados, com exceção daqueles com os quais se detenha um acordo adequado, para que os controlos sejam efetuados no país de exportação e que o fabricante aplique normas de boas práticas de fabrico pelo menos equivalentes àquelas previstas pela Comunidade.^{11,46,47} Do mesmo modo, para exportação de medicamentos para países terceiros será necessário considerar as especificações das

autoridades regulamentares em causa, podendo mais uma vez ser solicitada a apresentação do CPP.

Em suma, todos os medicamentos são obrigatoriamente produzidos em instalações fabris detentoras das Boas Práticas de Fabrico que previamente foram aceites pelas respetivas autoridades competentes.

Importante será referenciar também que, o controlo necessário passa não só pela fabricação, mas sim por toda a cadeia posterior de distribuição do medicamento.

Língua Oficial da Documentação

Aquando da submissão da documentação necessária ao pedido de autorização de introdução do medicamento, esta deve ser redigida segundo as exigências preconizadas.

No Brasil, os documentos devem ser apresentados segundo a língua oficial, a língua portuguesa; à exceção dos documentos em língua inglesa e espanhola, onde esta exigência pode ser dispensada. Contudo, caso seja necessária a apresentação a terceiros desta documentação, será solicitada a devida tradução. Outras línguas deverão ser acompanhadas com a respetiva tradução juramentada.^{48,49}

Na União Europeia, independentemente do procedimento adotado, a língua inglesa é a aconselhada em todos os Estados-Membro, sendo obrigatória nos procedimentos centralizados. Tratando-se de um procedimento nacional, a documentação poderá também, ser redigida na língua oficial do país em questão.⁵⁰

No que diz respeito ao folheto informativo, à embalagem secundária e ao resumo das características do medicamento, deverão ser entregues as traduções na respetiva língua oficial, respeitante a cada Estado-Membro ou país onde se venha a realizar a sua comercialização.

8. Outras Especificidades

Período de Exclusividade

A investigação e o desenvolvimento de um medicamento novo estão associados a um grande investimento por parte da indústria farmacêutica. Assim, por forma a permitir o reembolso do investimento realizado, além de uma possível patente, é-lhes concedido um período de

exclusividade de dados e mercado, durante o qual a informação dos estudos pré-clínicos e clínicos, referente a um medicamento de referência, não pode ser referida na documentação a apresentar para o registo de um medicamento genérico, nem pode, o medicamento entrar no mercado.

Na Europa, a exclusividade de mercado (10 anos) inclui o período de exclusividade de dados (8 anos), sendo que, o primeiro pode ser prorrogado por mais um ano se, durante os primeiros 8 anos, o titular de AIM do medicamento de referência, conseguir a aprovação de uma indicação terapêutica adicional, completando assim um máximo de 11 anos.⁵¹

Por outro lado, a regulamentação do Brasil não menciona um prazo fixo para a proteção de dados, podendo este ser definido *a posteriori*. Esta ausência pode em parte prejudicar o Brasil, uma vez que pode reduzir a capacidade de atrair o registo de novos medicamentos, nacionais e internacionais, influenciando também o acesso a estes por parte da população.⁵²

Medicamentos Órfãos

Os medicamentos órfãos inserem-se numa classe de medicamentos muito específica, sem uma definição global unânime, mas em comum, a incidência nas designadas doenças raras. Estas, ainda que de baixa prevalência, representam um problema de saúde pública, que requer a atuação das indústrias farmacêuticas na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos.

Dado o número reduzido de pessoas portadoras destas doenças, o retorno do investimento aplicado torna-se difícil de atingir. Neste sentido existem, em alguns países, políticas específicas que visam criar incentivos à sua exploração.

Na Europa estes procedimentos são assim avaliados pelo respetivo comité da EMA e, inserindo-se nesta categoria, obtém um conjunto de incentivos, como são, a redução das taxas, o apoio científico na elaboração de protocolos e a exclusividade de mercado.⁵³

O mesmo não se verifica no Brasil, onde a ausência de uma política não estimula o investimento de recursos por parte da indústria, tornando o acesso a estes medicamentos ainda mais restritivo.⁵⁴

9. Aprovação de Preços

Por fim, e antes de entrar definitivamente no mercado, é aprovado um preço e eventualmente uma comparticipação do medicamento. Todavia a obrigatoriedade de ter preço e comparticipação aprovados pelas autoridades não se estende a todos os medicamentos, nem na Europa nem no Brasil.

Na União Europeia, cabe à autoridade competente de cada Estado-Membro tomar uma decisão relativamente ao preço e comparticipação dos medicamentos. Trata-se de um processo complexo, onde diferentes políticas são adotadas, tendo em conta a economia e as necessidades de cada país.⁵⁵

No Brasil, compete à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que se encontra vinculada à Anvisa, estabelecer os critérios para a fixação e ajuste de preços e margens de comercialização dos medicamentos.⁵⁶

10. Conclusão

Os medicamentos para uso humano devem seguir rigorosos procedimentos de autorização e obedecer a um conjunto de normas que permitam evidenciar os mais elevados níveis de qualidade, segurança e eficácia, necessários aquando da sua concessão.

É notória a constante preocupação de, nos últimos anos, melhorar a regulamentação vigente neste setor. Melhorar no sentido de aprimorar os requisitos exigidos, permitir uma maior transparência de conteúdos e, não menos importante, procurar chegar a uma harmonização global referente a todo o processo de registo de medicamentos, minimizando desta forma as disposições díspares existentes nos diferentes países. É neste sentido que a ICH detém o seu principal papel de intervenção.

Esta harmonização, crucial numa gestão eficaz dos recursos aplicados, veio facilitar a disponibilização mais rápida dos medicamentos junto da população. Estes recursos incidem essencialmente numa vertente mais ética, pela poupança dos recursos humanos, animais e materiais repercutidos no desenvolvimento dos estudos dos medicamentos. Contudo, existe outra vertente que requer, cada vez mais, uma especial atenção por parte da indústria farmacêutica: a económica.

Pelas dificuldades que se fazem sentir, as indústrias farmacêuticas têm vindo a ser obrigadas a alargar o seu mercado, procurando não só a venda do seu produto final além fronteiras, como também, a aquisição de materiais e a realização de algumas etapas com terceiros. Neste sentido, a criação da União Europeia, facilitou a livre circulação de bens por entre os seus Estados-Membro, ajudando também, na transposição de algumas barreiras que existiam anteriormente.

Porém, as mesmas condições não se fazem sentir por toda a parte. Países em vias de desenvolvimentos não apresentam, ainda, sistemas de regulação tão consolidados, dificultando o acesso aos medicamentos por parte da sua população.

Considerando os países emergentes, onde o Brasil se insere, são visíveis os esforços realizados no sentido da uniformização global de todo o processo de registo de medicamentos, sendo que, a Anvisa detém grande parte desta responsabilidade.

O Brasil é um país de grande atratividade para a indústria farmacêutica internacional, nomeadamente a europeia. Ou seja, por um lado temos o Brasil que não tem financiamento próprio, privado ou público, capaz de cobrir os gastos inerentes à investigação e desenvolvimento farmacêutico, dependendo muito da importação de medicamentos; e por

outro, temos empresas que sentem a pressão do pagador na União Europeia e que estão cada vez mais suscetíveis a procurar a introdução dos seus produtos em novos mercados.

Foi neste sentido que se prendeu a análise dos dois enquadramentos regulamentares, permitindo antever os possíveis entraves aquando da importação de medicamentos, essencialmente da Europa para o Brasil. Entraves estes que, muitas das vezes, se traduzem em formas de proteção do seu mercado, como é exemplo disso, a exigência da escolha de um medicamento de referência registado pela autoridade competente nacional, ou a realização de estudos em centros próprios, aquando da introdução de um genérico.

São aqui também, visíveis os esforços empregados na harmonização da informação requisitada, onde o dossier de apresentação, ainda que não tenha o mesmo formato apresenta um conteúdo com partes da informação idêntica.

Em falta fica ainda a atribuição de uma política de incentivos a novos projetos de investigação, nomeadamente a medicamentos órfãos, mais não fosse o Brasil um país tropical onde as doenças endémicas são uma realidade. O mesmo se verifica quanto à exclusividade de mercado, que não está estipulada e que se traduz numa incerteza para as empresas nacionais e internacionais que aqui queiram introduzir o seu medicamento.

Finalmente, e numa visão mais nacionalista, Portugal tem a particularidade de não ostentar qualquer barreira linguística, pelo facto de a língua oficial ser partilhada, traduzindo-se também, mais uma vez, numa oportunidade de alargar o seu mercado para países terceiros.

É assim da responsabilidade do requerente averiguar antecipadamente todos os requisitos impostos pelas diferentes autoridades regulamentares, de forma a que a submissão de um dossier não eleve grandes questões e se consiga uma avaliação rápida e positiva.

11. Bibliografia

- [1] www.infarmed.pt (Acedido em 26 de fevereiro de 2016).
- [2] Aith F, Dallari SG. Regulação de Medicamentos no Mundo Globalizado, Drugs Regulation in a Globalized World.
- [3] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido em 29 de fevereiro de 2016)
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cPQ6B8JE55A38jYnQb4ACOBgR0e-IHZSbl6pUn5-oZ6jmaGhoYWIgaGpoYm5pamumHg7yC32kgeTyW-3nk56bqF-SGRIQGB6QDAESGAa!/?ldmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/agencia/publicacao+agencia/a+agencia
- [4] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido a 29 de fevereiro de 2016)
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+novos/Como+a+Anvisa+avaliao+registro+de+medicamentos+novos+no+Brasil>
- [5] www.ema.europa.eu (Acedido a 1 de março de 2016)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf
- [6] <http://europa.eu> (Acedido a 1 de março de 2016)
http://europa.eu/about-eu/basic-information/about/index_pt.htm
- [7] www.ema.europa.eu (Acedido a 1 de março de 2016)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000112.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43
- [8] www.infarmed.pt (Acedido em 2 de março de 2016)
https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSOBRE_ARQUIVO/26_EMA.pdf
- [9] www.ich.org (acedido a 4 de abril de 2016)
<http://www.ich.org/about/organisational-changes.html>
- [10] www.ema.europa.eu (Acedido a 5 de março de 2016)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp

[11] Regulamento (CE) nº726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de 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.

[12] European Commission February 2007, Notice To Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 2 Mutual recognition.

[13] CMDh November 2007, Decentralised Procedure Member States' Standard Operating Procedure.

[14] CMDh April 2013, CMDh Best Practice Guide for Decentralised and Mutual Recognition Procedures.

[15] www.infarmed.pt (Acedido a 21 de março)

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/PROCEDIMENTOS_DE_AIM/PROCEDIMENTO_NACIONAL

[16] Fernandes R.S.M., A patente farmacêutica e o medicamento genérico - O problema da tensão jurídica entre o direito exclusivo e a livre utilização.

[17] esubmission.ema.europa.eu/ (Acedido a 25 de março de 2016)

<http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>

[18] EMA 31 May 2013, Guideline on Active Substance Master File Procedure

[19] esubmission.ema.europa.eu/ (Acedido a 25 de março de 2016)

http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/Nees%20eGuidance%20Document%20v4%20_final%20for%20publication%20Nov%202013.pdf

[20] esubmission.ema.europa.eu/ (Acedido a 25 de março de 2016)

<http://esubmission.ema.europa.eu/psur/docs/Updated%20Annex%202%20on%20stream%20v3.2.2.pdf>

[21] www.raps.org (Acedido a 25 março de 2016)

http://www.raps.org/uploadedFiles/PDF_Assets/EU%20Fundamentals,%20Ch.%2017.pdf

[22] www.ich.org (Acedido a 25 de março de 2016)

<http://www.ich.org/products/ctd.html>

[23] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60, de 10 de Outubro de 2014: Dispõe

sobre os critérios para a concessão e renovação do registo de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

[24] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 13 de Maio de 2015: Altera a Resolução-RDC nº 60, de 10 de Outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registo de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.

[25] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 10 de Abril de 2013: Dispõe sobre o processo eletrónico de registo de medicamentos novos.

[26] European Commission July 2015, Notice To Applicants Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation Chapter I Marketing Authorisation.

[27] EMA 22 June 2012, Guideline on the Processing of Renewals in the Centralized Procedure.

[28] CMDh February 2008, Guideline on the Processing of Renewals in the Mutual Recognition and Decentralized Procedures.

[29] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido a 12 de de junho de 2016)

<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-genericos/renovacao-de-registro>

[30] who.int/ (Acedido a 18 de junho de 2016)

Guideline on Submission of Documentation for a Multisource (generic) Finished Pharmaceutical Product (FPP): Preparation of Product Dossiers (PDS) in Common Technical Document (CTD) format.

[31] www.ema.europa.eu (Acedido a 26 de maio de 2016)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a

[32] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido a 25 de maio de 2016)

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+d+e+Interesse/Medicamentos+novos/Como+a+Anvisa+avalia+o+registro+de+medicamentos+n+ovos+no+Brasil>

[33] ICH Harmonised Tripartite Guideline 6 February 2003, Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2).

[34] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº45, de 9 de Agosto de 2012: Dispõe sobre a realização de Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos.

[35] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº31, de 11 de Agosto de 2010: Dispões sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Discriminativo.

[36] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº56, de 8 de Outubro de 2014: Dispõe sobre a Certificação de Boas Práticas para a realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamentos e dá outras providências.

[37] portal.anvisa.gov.br

<http://portal.anvisa.gov.br/rede-brasileira-de-laboratorios-analiticos-em-saude-reblas->

[38] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº35, de 15 de Junho de 2012: Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de Medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência.

[39] EMA 20 January 2010, Guideline on the Investigation of Bioequivalence.

[40] www.who.int

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Guidance_in-vivoBEstudiesQAS15622SK26082015.pdf

[41] Aith F, Dallari SG. Regulação de Medicamentos no Mundo Globalizado, Drugs Regulation in a Globalized World

[42] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido a 13 de junho de 2016)

<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/empresas/cbpf/informacoes-gerais>

[43] Wileman H., Mishra A, Drug Lag and Key Regulatory Barriers in the Emerging Market, Apr-Jun 2010.

[44] www.ema.europa.eu (Acedido a 24 de março de 2016)

http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/Other/2009/10/WC500004033.pdf
Information package for certificates of medicinal products issued by the European Medicines Agency (EMA)

[45] www.infarmed.pt (Acedido a 13 de junho de 2016)

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/AIP

[46] Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um Código Comunitário relativo aos Medicamentos para Uso Humano.

[47] Diretiva 2004/27/CE 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.

[48] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº25, de 16 de Junho de 2011: Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa.

[49] Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº50, de 6 de Novembro de 2013: Altera o artigo 4º da Resolução da Diretoria Colegiada nº25, de 16 de Junho de 2011.

[50] European Commission July 2008, Notice To Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 7 General Information.

[51] www.ordemfarmaceuticos.pt (Acedido a 15 de junho de 2016)

http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs335.pdf

Regulamentação Farmacêutica da Garantia da Qualidade, Segurança e Eficácia dos Medicamentos Genéricos

[52] www.interfarma.org.br (Acedido a 15 de junho de 2016)

<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/97-data-protection-site.pdf>

Proteção do dossiê de testes no Brasil: um estímulo à inovação

[53] www.ema.europa.eu (Acedido a 16 de junho de 2016)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

[54] www.sbmf.org.br (Acedido a 16 de junho de 2016)

http://www.sbmf.org.br/_pdf/biblioteca/14/doencas_raras_2013.pdf

Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional

[55] [www.ec.europa.eu](http://ec.europa.eu) (Acedido a 17 de junho de 2016)

http://ec.europa.eu/growth/sectors/healthcare/competitiveness/products-pricing-reimbursement/index_en.htm

[56] portal.anvisa.gov.br/ (Acedido a 17 de junho de 2016)

<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

I2. Anexos

Anexo I – Calendário padrão de avaliação do Procedimento Centralizado

Anexo II – Calendário padrão de avaliação do Procedimento Descentralizado

Anexo III – Calendário padrão de avaliação do Procedimento de Reconhecimento Mútuo

Anexo IV – Formato completo do CTD

Anexo V – Relatório de Produção

Anexo VI – Requisitos para a Validação Parcial de Métodos Analíticos

Anexo I

Início do Procedimento	
Dia 1	Início do procedimento.
Dia 80	Entrega do relatório de avaliação ou críticas do relator e co-relator aos membros do CHMP e EMA. A EMA fica encarregada de enviar o relatório de avaliação/críticas ao requerente, salientando o facto de se tratarem apenas de conclusões preliminares, para informação apenas e não como posição final do CHMP.
Dia 100	Relator, co-relator, outros membros do CHMP e a EMA recebem os comentários dos membros do CHMP.
Dia 115	Entrega de uma primeira versão de questões (onde as recomendações e relatos científicos do CHMP estão incluídos) do relator e co-relator aos membros do CHMP e da EMA.
Dia 120	Entrega do relatório de avaliação do CHMP ao requerente, pela EMA. Paragem do relógio. Solicitação das BPF, BPL e BPC, quando necessário.
Dia 121	Submissão das respostas, incluindo o RCM revisto, texto do folheto informativo e da cartonagem em inglês. Reinício do relógio.
Avaliação das Respostas	
Dia 150	Entrega do relatório de avaliação conjunto do relator e co-relator aos membros do CHMP e da EMA. A EMA fica encarregada de enviar o relatório de avaliação conjunto ao requerente, salientando o facto de se tratarem apenas conclusões preliminares, para informação apenas e não como posição final do CHMP. Revisão da informação disponibilizada em inglês do produto pela EMA, podendo o requerente também participar (opcional) por volta do dia 165.
Dia 170	Tempo limite para a entrega de comentários por parte do CHMP ao relator, co-relator, EMA e outros membros do CHMP.
Dia 180	Discussão e decisão do CHMP da necessidade de adotar uma lista com “questões excepcionais” e/ou uma exposição oral por parte do requerente. Caso esta seja necessária, haverá paragem do relógio para que o requerente se possa preparar devidamente.
Dia 181	Reinício do relógio e exposição oral (quando necessário).
Dia 181 até 210	Versão final do RCM, FI e cartonagem em inglês, enviada pelo requerente ao relator, co-relator, EMA e outros membros do CHMP.
Dia 210	Entrega do relatório de avaliação final do CHMP. Determinação da data limite de entrega das traduções relativas à informação do produto.
Preparação dos Anexos à Decisão da Comissão	
Dia 215	O requerente apresenta à EMA o RCM, o Anexo II, o FI, a cartonagem e o Anexo A em todas as línguas da UE. A EMA transfere esta primeira versão aos respetivos Estados-Membro para revisão.
Dia 232	O requerente apresenta à EMA a versão final das traduções, considerando os comentários recebidos por parte dos Estados-Membro.
Dia 237	Transmissão da opinião e dos anexos em todas as línguas da UE ao requerente, à CE, à Noruega, Islândia e Liechtenstein.
Dia 246	O requerente apresenta á EMA o <i>mock-up</i> da embalagem exterior e interior de cada forma farmacêutica.

Anexo II

Fase de Pré-Procedimento	
Antes do dia -14	Conversação entre o requerente e o EMR. EMR atribui um número de processo. Criação em CTS (<i>Communication and Tracking System</i>).
Dia -14	Submissão do <i>dossier</i> ao EMR e aos EMEs e respetiva validação.
Fase I de Avaliação	
Dia 0	EMR inicia o procedimento. EMEs são informados via CTS.
Dia 70	EMR circula o Relatório de Avaliação Preliminar (RAPr) relativo ao <i>dossier</i> aos EMEs e ao requerente (inclui comentários referentes ao RCM, FI e cartonagem).
Atá dia 100	EMEs partilham os seus comentários com o EMR, EMEs e o requerente.
Até dia 105	Discussão entre o EMR, EME e o requerente. Caso não se chegue a um consenso, há paragem do relógio de forma a que o requerente possa complementar o <i>dossier</i> e responder às questões.
Paragem de relógio	Requerente pode enviar uma versão inicial das respostas aos EMEs e acordar uma data para a entrega da versão final. O requerente deverá enviar o documento final com as respetivas respostas ao EMR e aos EMEs num período máximo de 3 meses, podendo este ser alargado por um período igual.
Dia 106	Reinício do relógio após receção das respostas, ou eventualmente, após término do período estipulado. EMEs serão informados via <i>email</i> e CTS.
Fase II de Avaliação	
Dia 120 (0)	EMR circula uma primeira versão do Relatório de Avaliação, do RCM, do FI e da cartonagem aos EMEs e ao requerente.
Dia 145 (25)	EMEs partilham os seus comentários com o EMR, EMEs e o requerente.
Dia 150 (30)	Caso se atinja um consenso, o procedimento será encerrado. Fase nacional do procedimento para obtenção de AIM (30 dias).
Até dia 180 (60)	Caso não se atinja nenhum consenso, o EMR informa o requerente das questões expostas, recebe informação adicional de esclarecimento, organiza-a e transmite-a aos EMEs e ao requerente.
Até Dia 195 (máx.)	Possibilidade de realização de uma <i>Break-Out Session</i> (BOS) na EMA com os EMEs, a fim de chegar a um consenso relativo às questões colocadas.
Dia 210 (90)	Termina o procedimento; EMEs aprovam o relatório de avaliação, o RCM, o FI e a cartonagem, ou encaminham-no para o CMDh caso um consenso não seja atingido. Caso se atinja um consenso, o procedimento segue a Fase Nacional.
Até dia 270	CMDh confirma a sua posição final, prosseguindo para a Fase Nacional no caso de consenso, ou então, segue para o CHMP que arbitrará o procedimento no caso de não haver entendimento.
Fase Nacional	
Dia 5*	Requerente envia as respetivas traduções do RCM, FI e cartonagem para os EMEs e para o EMR.
Dias 30*	Concessão da AIM no EMR e nos EMEs.

*Após encerramento do procedimento.

Anexo III

Fase de Pré-Procedimento	
Antes do dia -14 (≈90 dias)	Requerente pede ao EMR uma atualização do Relatório de Avaliação e a atribuição de um número de procedimento.
Dia -14	Requerente submete o dossier aos EMEs. EMR circula o Relatório de Avaliação, o RCM, o FI e a cartonagem por entre os EMEs.
Início do Procedimento	
Dia 0	EMR inicia o procedimento.
Dia 50	EMEs enviam os seus comentários ao EMR, aos EMEs e ao requerente.
Dia 60	Requerente apresenta um documento com as respetivas respostas aos EMEs e ao EMR.
Até dia 68	EMR procede à avaliação das respostas do requerente e faz circular um relatório aos EMEs.
Dia 75	EMEs enviam os restantes comentários ao EMR, aos EMEs e ao requerente.
Até dia 80	Possibilidade de realização de uma <i>Break-out Session</i> (BOS).
Dia 85	EMEs enviam eventuais comentários que restem ao EMR, aos EMEs e ao requerente.
Dia 90	EMEs notificam o EMR e o requerente quanto à sua posição final (e no caso de posição negativa também ao CMDh). Caso se atinja um consenso, o EMR termina o procedimento. Caso não se atinja nenhum consenso, são encaminhados para o CMDh, pelo EMR, os pontos de desacordo referidos pelos EMEs.
Dia 150	Posição final adotada pelo CMDh. Caso se atinja um consenso ao nível do CMDh, EMR termina o procedimento. Caso não se atinja nenhum consenso ao nível do CMDh, o EMR encaminha a questão à EMA, onde o CHMP arbitrará o procedimento.
Fase Nacional	
Dia 5*	Requerente envia as respetivas traduções do RCM, FI e cartonagem para os EMEs e para o EMR.
Dia 30*	Concessão da AIM nos EMEs.

* Após encerramento do procedimento.

Anexo IV

Módulo I : Informações Administrativas

I.0 Requerimento

I.1 Índice

I.2 Formulário do Pedido

Anexos (quando aplicável)

5.1 Comprovativo do pagamento da taxa

5.2 Carta de consentimento informado do titular de AIM do medicamento autorizado

5.3 Prova de que o requerente está sediado no EEE

5.4 Carta de autorização para contato em representação do requerente/titular de AIM

5.5 Curriculum Vitae da Pessoa Qualificada responsável pela Farmacovigilância

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

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

5.8 Fluxograma a indicar todos os locais envolvidos no processo de fabrico de medicamentos e substância ativa

5.9 Declaração ou Certificado de BPF da Autoridade Competente que realizou a inspeção ao(s) local/locais de fabrico

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

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

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

5.13 Consentimento(s) escrito(s) da Autoridade Competente para a libertação de OGM no meio ambiente

5.14 Aconselhamento científico prestado pelo CHMP

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

- 5.16 Correspondência com a Comissão Europeia relativa a pedidos múltiplos
- 5.17 Lista dos projetos de embalagem planificado/exemplares e amostras enviadas com o pedido
- 5.18 Cópia da decisão de designação de Medicamento Órfão
- 5.19 Lista de nomes de fantasia propostos para o medicamento e dos seus titulares de AIM dos estados-membros envolvidos
- 5.20 Cópia do Certificado da EMA para um Vaccine Antigen Master File (VAMF)
- 5.21 Cópia do Certificado da EMA para um Plasma Master File (PMF)
- 5.22 Para cada substância ativa, declaração da pessoa qualificada do(s) titular(es) da(s) Autorização(ões) de fabrico indicada(s) na secção 2.5.1 e da pessoa qualificada de cada um do(s) titulares(s) da(s) autorização(ões) de fabrico (i.e. localizadas no EEE) indicado(s) na secção 2.5.2, nas quais a substância ativa é utilizada como matéria-prima, em como o(s) fabricante(s) da substância ativa indicado(s) em 2.5.3 funciona(m) em cumprimento das normas detalhadas das BPF para matéria(s)-prima(s)

I.3 Informação sobre o medicamento

I.3.1 Resumo da Características do Medicamento, Material de Embalagem e Folheto Informativo

I.3.2 Mock-up

I.3.3 Specimen

I.3.4 Resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes

I.3.5 RCMs já aprovados noutros estados-membro

I.3.6 Braille

I.4 Informação sobre os peritos

I.4.1 Qualidade

I.4.2 Não clínica

I.4.3 Clínica

I.5 Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos

I.5.1 Medicamentos de uso clínico bem estabelecido

I.5.2 Medicamentos genéricos, híbrido ou biológico similar

I.5.3 Exclusividade de mercado

I.5.4 Circunstâncias excecionais

I.5.5 AIM condicionada

I.6 Avaliação do risco ambiental

I.6.1 Não-OGM

1.6.2 OGM

1.7 Informação relativa à exclusividade de mercado de medicamentos órfãos

1.7.1 Similaridade

1.7.2 Exclusividade de mercado

1.8 Informação relativa à Farmacovigilância

1.8.1 Sistema de Farmacovigilância

1.8.2 Sistema de gestão de risco

1.9 Informação relativa aos ensaios clínicos

1.10 Informação relativa a medicamentos de uso pediátrico

Respostas a questões

Dados adicionais

Módulo 2 : Resumos

2.1 Índice

2.2 Introdução

2.3 Resumo geral da qualidade- Introdução

2.3 A Apêndices

2.3 P Produto acabado

2.3 S Substância ativa

2.3 R Informações adicionais para a Comunidade Europeia

2.4 Síntese não clínica

2.5 Síntese clínica

2.6 Resumo não clínico escrito e em tabela

2.6.1 Introdução

2.6.2 Resumo descritivo farmacológico

2.6.3 Resumo farmacológico em formato tabelar

2.6.4 Resumo descritivo farmacocinético

2.6.5 Resumo farmacocinético em formato tabelar

2.6.6 Resumo descritivo toxicológico

2.6.7 Resumo toxicológico em formato tabelar

2.7 Resumo clínico

2.7.1 Resumo dos métodos biofarmacêuticos e analíticos

2.7.2 Resumo dos estudos farmacológicos clínicos

2.7.3 Resumo da eficácia clínica

- 2.7.4 Resumo da segurança
- 2.7.5 Referências
- 2.7.6 Sinopses de estudos individuais

Módulo 3 : Qualidade

3.1 Índice

3.2 Conteúdo

3.2.S Substância Ativa

3.2.S.1 Informação geral

3.2.S.1.1 Nomenclatura

3.2.S.1.2 Estrutura

3.2.S.1.3 Propriedades gerais

3.2.S.2 Fabrico

3.2.S.2.1 Fabricante(s)

3.2.S.2.2 Descrição da síntese e controlo intermédios

3.2.S.2.3 Controlo de reagentes

3.2.S.2.4 Controlo de passos críticos

3.2.S.2.5 Validação do processo

3.2.S.2.6 Desenvolvimento do processo de síntese

3.2.S.3 Caracterização

3.2.S.3.1 Elucidação da estrutura e outras características

3.2.S.3.2 Impurezas

3.2.S.4 Controlo da substância ativa

3.2.S.4.1 Especificações

3.2.S.4.2 Métodos analíticos

3.2.S.4.3 Validação dos métodos analíticos

3.2.S.4.4 Análise de lotes

3.2.S.4.5 Justificação das especificações

3.2.S.5 Substâncias ou preparações de referência

3.2.S.6 Sistemas de fecho do recipiente

3.2.S.7 Estabilidade

3.2.S.7.1 Sumário dos estudos e conclusões

3.2.S.7.2 Protocolo e compromisso pós-aprovação

3.2.S.7.3 Resultados dos ensaios de estabilidade

3.2.P Produto acabado

3.2.P.1 Descrição e composição do produto acabado

3.2.P.2 Desenvolvimento farmacêutico

3.2.P.2.1 Componentes do produto acabado

3.2.P.2.1.1 Substância ativa

3.2.P.2.1.2 Excipientes

3.2.P.2.2 Produto acabado

3.2.P.2.2.1 Desenvolvimento da formulação

3.2.P.2.2.2 Sobredosagem

3.2.P.2.2.3 Propriedades físico-químicas e biológicas

3.2.P.2.3 Desenvolvimento do processo de fabrico

3.2.P.2.4 Materiais de embalagem

3.2.P.2.5 Características microbiológicas

3.2.P.2.6 Estudos de compatibilidade

3.2.P.3 Fabrico

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

3.2.P.3.2 Dimensão do lote

3.2.P.3.3 Descrição do processo de fabrico e controlos em processo

3.2.P.3.4 Controlo das etapas críticas e dos produtos intermédios

3.2.P.3.5 Validação do processo de fabrico e/ou avaliação

3.2.P.4 Controlo dos excipientes

3.2.P.4.1 Especificações

3.2.P.4.2 Procedimentos analíticos

3.2.P.4.3 Validação dos procedimentos analíticos

3.2.P.4.4 Justificação das especificações

3.2.P.4.5 Excipientes de origem humana ou animal

3.2.P.4.6 Novos excipientes

3.2.P.5 Controlo do produto acabado

3.2.P.5.1 Especificações

3.2.P.5.2 Procedimentos analíticos

3.2.P.5.3 Validação dos procedimentos analíticos

3.2.P.5.4 Análise de lotes

3.2.P.5.6 Caracterização das impurezas

3.2.P.6 Padrões ou materiais de referência

3.2.P.7 Sistema de fecho do recipiente

3.2.P.8 Estabilidade

3.2.P.8.1 Sumário e conclusões de estabilidade

3.2.P.8.2 Protocolo do estudo de estabilidade a realizar após aprovação da AIM e compromisso de realização

3.2.P.8.3 Resultados de estabilidade

3.2.A Apêndices

3.2.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia

3.3 Referências bibliográficas

Módulo 4 : Relatórios de estudos não clínicos

4.1 Índice

4.2 Relatório dos estudos

4.2.1 Farmacologia

4.2.1.1 Farmacodinâmica primária

4.2.1.2 Farmacodinâmica secundária

4.2.1.3 Farmacologia de segurança

4.2.1.4 Interações farmacodinâmicas

4.2.2 Farmacocinética

4.2.2.1 Relatórios sobre métodos analíticos e validação

4.2.2.2 Absorção

4.2.2.3 Distribuição

4.2.2.4 Metabolismo

4.2.2.5 Excreção

4.2.2.6 Interações farmacocinéticas (não clínicas)

4.2.2.7 Outros estudos farmacocinéticos

4.2.3 Toxicologia

4.2.3.1 Toxicidade por dose única

4.2.3.2 Toxicidade por dose repetida

4.2.3.3 Genotoxicidade in vitro e in vivo

4.2.3.4 Carcinogenicidade

4.2.3.5 Toxicidade da função reprodutora e desenvolvimento

4.2.3.6 Tolerância local

4.2.3.7 Outros estudos de toxicidade

4.3 Referências bibliográficas

Módulo 5 : Relatórios de estudos clínicos

5.1 Índice

5.2 Lista de todos os estudos clínicos

5.3 Relatório de estudos clínicos

5.3.1 Relatório de estudos biológicos e farmacêuticos

5.3.2 Relatório de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana

5.3.3 Relatório de estudos farmacocinéticos no ser humano

5.3.4 Relatório de estudos farmacodinâmicos no ser humano

5.3.5 Relatório de estudos de eficácia e segurança

5.3.6 Relatório de experiência pós-comercialização

5.3.7 Formulários de notificação de casos e registos individuais de doentes

5.4 Referências bibliográfica

Anexo V

Relatório de Produção

Cabeçalho	
Princípio ativo (DCB)	
Nome de medicamento	
Complemento diferencial	
Forma farmacêutica	
Concentração	
Classe terapêutica e código ATC	
Nome e endereço da empresa fabricante do IFA	

Fórmula mestra					
Substância	Número DCB	Quantidade	% p/p da forma farmacêutica	Função na formulação	Referências de especificação do controle de qualidade

Informações do lote			
Tamanho do lote piloto/biolote			
Tamanho de lote industrial (1)			
Número dos lotes pilotos ou industriais fabricados (1)	Lote 1 (Biolote)	Lote 2	Lote 3
Número de lote do IFA utilizado na produção dos lotes			

Dossier de produção (2)

Processo produtivo	
Nome e endereço completo (3)	
Lista de equipamentos (incluindo identificação por tipo, automação, capacidade de trabalho,	

desenho e princípio de funcionamento)	
Descrição do processo farmacotécnico (4)	
Metodologias de controlo em processo (incluindo referência bibliográfica – Validação)	

Fluxograma de produção					
Etapa (5)	Substância (6)	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária (7)	Equipamento	Controlo em processo (8)

(1) Tamanho do lote industrial a ser aprovado no registo, conforme Parágrafos do Art. 8º da RDC nº60.

(2) Enviar uma cópia do dossier de produção referente ao lote/biolote. E para os outros dois lotes enviar apenas as cópias dos certificados de análise do controlo de qualidade do medicamento, das fichas de pesagens e das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final.

(3) Nome e responsabilidade de cada fabricante, incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção, incluindo o controlo de qualidade.

(4) Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas.

(5) De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico.

(6) Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que está a decorrer.

(7) Informações referentes à velocidade, temperatura, tempo, etc. Valores numéricos associados podem ser apresentados como faixas esperadas. Faixas numéricas para etapas críticas devem ser justificadas. Em certos casos as condições ambientais (ex.: baixa humidade para produtos efervescentes) devem ser listadas.

(8) Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão.

Anexo VI

Requisitos para a Validação Parcial dos Métodos Analíticos

I. Os ensaios submetidos à validação parcial são classificados em quatro categorias segundo sua finalidade, conforme Tabela 1.

Tabela 1: classificação das categorias, segundo a finalidade dos ensaios:

Categoria	Ensaio
I	Ensaio cuja finalidade é o doseamento do(s) ativo(s) do(s) medicamento(s) em estudo. Estão incluídos nessa categoria: doseamento (teor) e uniformidade de doses unitárias.
II	Ensaio para quantificação de substâncias químicas presentes em menor quantidade nos medicamentos testados. Estão incluídos nessa categoria: quantificação de impurezas e substâncias relacionadas.
III	Testes de desempenho (por exemplo: dissolução, perfil de dissolução, liberação do ativo).
IV	Ensaio de identificação da substância ativa numa formulação, não sendo necessária a sua quantificação.

2. Para cada categoria de ensaio, a respetiva metodologia será considerada validade parcialmente, desde que avaliados o conjunto de parâmetros relacionados na Tabela 2.

Tabela 2: parâmetros necessários para a validação parcial do método analítico, segundo a categoria de ensaio:

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo ou Semi-Quantitativo	Ensaio Limite		
Especificidade	Sim*	Não	Não	Sim	Sim*
Linearidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intervalo	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Repetibilidade					
Intermediária	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Limite de deteção	Não	Não	Sim	Não	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	Não	Não
Exatidão	Sim	Sim	Não	Sim	Não

*O Centro deve solicitar o placebo ou adquirir cópia da documentação referente a esse parâmetro realizado pelo patrocinador na validação do método.