

Maria João da Costa Lourenço Pereira

Medicamentos híbridos: Ciência Regulamentar e Oportunidades de Mercado

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria João da Costa Lourenço Pereira

Medicamentos híbridos: Ciência Regulamentar e Oportunidades de Mercado

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração

Eu, Maria João da Costa Lourenço Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011164006, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de 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, 15 de setembro de 2016.

(Maria João da Costa Lourenço Pereira)

O Tutor,

(Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões)

A aluna,

(Maria João da Costa Lourenço Pereira)

*“All of us might wish at times that we lived in a more tranquil world,
but we don't. And if our times are difficult and perplexing,
so are they challenging and filled with opportunity.”*

Robert F. Kennedy

Agradecimentos

Ao meu tutor, o professor Doutor Sérgio Simões, por me ter orientado na escolha do tema e na elaboração desta monografia. Agradeço-lhe a preocupação da escolha de um tema que me possa vir a ser útil no meu futuro profissional, com um tema da atualidade, emergente, ainda pouco conhecido na Europa, na área dos Assuntos Regulamentares.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter recebido há cinco anos atrás, e por ter sido a minha segunda, a segunda não, a primeira casa nos últimos três. Por nunca me ter desiludido. Por me mostrar que escolher o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi a escolha certa. Se nessa altura me dissessem por onde e o que ia acontecer nestes cinco anos dizia que estavam a brincar comigo.

A todos os professores da FFUC com que me cruzei neste percurso, pelo que me ensinaram, não só a nível de conhecimento científico e técnico, mas também a nível de postura no trabalho, na forma de estar e de comunicar aos outros as minhas ideias.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra (NEF/AAC), por trabalhar todos os dias pelos estudantes que representa, e por me ter acolhido como membro colaborador e coordenador nos últimos três anos. Às pessoas do NEF/AAC com quem trabalhei agradeço a oportunidade, a ajuda e colaboração nos trabalhos em que estive envolvida.

Aos meus colegas que trabalharam comigo nas direções de comissões de curso (CC) e com quem trabalhei nestes últimos três anos, só com vocês foi possível gerir todas as situações que nos apareceram e a fazer todo o trabalho que tínhamos em mãos. Obrigada por tudo. Apesar do trabalho, penso que podemos dizer que valeu a pena.

Aos meus colegas (alunos) membros do Conselho Pedagógico, por ouvirem as minhas ideias, por me ajudarem a crescer, e por partilharem comigo esta experiência, que nem sempre foi fácil de gerir. Apesar de não ser um membro efetivo sempre me trataram por igual, e permitiram que vos ajudasse e desse o meu contributo.

A todos os meus amigos da FFUC que sem eles não teria tido sido a mesma coisa. Não vou enumerá-los sob a pena de me escapar algum, por resultado do cansaço, mas vocês sabem quem são. Pelo apoio, por me animarem quando mais precisei, por partilharem alegrias e dificuldades, por aturarem a minha má disposição nos dias em que quase não dormia ou que

acordava com os pés de fora, por não me deixarem desistir de mim e por me “puxarem” as orelhas quando estava quase a fazê-lo. Por verem muito mais em mim do que aquilo que eu consigo ver. Obrigado por tudo, levo-vos comigo para a vida.

À D. Ana e à D. Madalena do Serviço de Alunos, por me terem ajudado tantas vezes, e por não se importarem com as minhas visitas, muitas vezes mais que uma vez no mesmo dia, para lhes expor mais algum problema.

A toda a minha família por me ter apoiado durante estes anos. Por terem sempre acreditado em mim e por continuarem a fazê-lo.

Ao meu pai, à minha mãe e à minha irmã, por terem percebido a falta de tempo, o cansaço, e o *stress* durante estes anos. Pelo tempo que deixei de estar com vocês para conseguir fazer tudo a que me propus, por terem percebido o quanto isso era importante para mim.

Um agradecimento especial ao meu avô, que já não está presente e que não chegou a ver-me terminar o curso, mas que foi um segundo pai para mim. A ele dedico-lhe esta monografia e todo o trabalho que fiz durante estes cinco anos. Onde quer que estejas, sei que vais estar sempre a olhar por mim.

UM GRANDE OBRIGADO A TODOS.

Lista de abreviaturas e siglas

- AC – Autoridade competente
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- ANDA – *Abbreviated New Drug Applications*
- BD – Biodisponibilidade
- BE – Bioequivalência
- CE – Comissão Europeia
- CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*
- CTD – *Common Technical Document*
- DESI – *Drug Efficacy Study Implementation*
- EM – Estado Membro
- EMA – *European Medicines of Agency*; Agência Europeia de Medicamentos
- EUA – Estados Unidos da América
- FD&C Act – *Food, Drug and Cosmetic Act*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FF – Forma farmacêutica
- FV – Farmacovigilância
- I&D – Investigação e Desenvolvimento
- IF – Indústria Farmacêutica
- IND – *Investigational New Drug*
- MG – Medicamento(s) Genérico(s)
- MI – Medicamento(s) Inovador(es)
- NDA – *New Drug Applications*
- NEQ – Nova entidade química
- OTC – *Over-the-counter*; Medicamento não sujeito a prescrição médica
- PD – Farmacodinâmico
- PK – Farmacocinético
- PIP – *Pediatric Investigational Plan*; Plano de Investigação Pediátrica
- Rx – Medicamento sujeito a prescrição médica
- SA – Substância(s) ativa(s)
- UE – União Europeia

Resumo

Antes de um medicamento poder ser disponibilizado no mercado tem que seguir uma rigorosa avaliação no que respeita à sua efetividade e segurança. Dependendo do tipo de estratégia, a complexidade do processo de aprovação do medicamento e os requisitos legais exigidos serão diferentes. Nos últimos anos, o mercado tem predominantemente sido dividido entre os medicamentos inovadores e os medicamentos genéricos. No entanto, existe ainda uma relativamente nova e pouco explorada via regulamentar: a dos medicamentos híbridos. Estes medicamentos, de uma forma muito sucinta, encontram-se a nível regulamentar entre um medicamento inovador e um medicamento genérico, assemelhando-se em alguns aspetos a cada um dos dois, mas exibindo diferenças que os permitem diferenciar.

Na presente monografia são apresentadas as vias regulamentares que, nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia (UE), permitem a aprovação deste tipo de medicamentos: o pedido 505(b)(2) e o registo híbrido, respetivamente. Para que sejam percebidas as diferenças regulamentares entre ambas as vias, é feita uma contextualização da legislação farmacêutica norte-americana e europeia e a razão pela qual surgiu este conceito de “medicamento híbrido”. Segue-se a apresentação de cada uma das vias regulamentares de forma individual, de modo a expor quais os principais requisitos e particularidades referentes a cada uma delas.

Como esta é uma estratégia pouco explorada na Europa, e apresenta várias vantagens para a indústria farmacêutica, depois da apresentação de cada uma das vias regulamentares, são explicadas algumas das situações potenciais em que esta via regulamentar pode ser útil. O desenvolvimento de medicamentos híbridos é uma potencial estratégia regulamentar a adotar pela indústria farmacêutica no futuro, permitindo, simultaneamente, a melhoria das terapêuticas existentes e a formação de valor para a indústria farmacêutica.

Palavras-chave: Medicamento Híbrido; Pedido 505(b)(2); Estratégia Regulamentar; Indústria Farmacêutica; Estados Unidos da América; União Europeia.

Abstract

The safety and effectiveness of a drug product (medicine) must be carefully evaluated before it can be placed on the market. Complexity of drug's evaluation, approval and legal requirements will depend on the applied strategy. In the last years, the market has been shared mostly by innovator drugs and generic drugs. Hybrid medicines share characteristics with innovator and generic medicines, but exhibit relevant differences, which make them unique.

In this monograph the regulatory pathways that allow hybrid drugs approval in the United States of America and in the European Union are presented: the 505(b)(2) application and hybrid application, respectively. A brief explanation of European's and American's pharmaceutical legislation and hybrid drug concept is presented, thus providing a better understand of the regulatory differences. Therefore, both regulatory pathways are presented in order to detail the respective requirements and specificities.

Although being an under explored strategy in Europe, the hybrid approach offer several advantages, which will be presented below. Hybrid drugs development is a potential regulatory strategy to adopt by pharmaceutical industry, allowing simultaneously the enhancement of existing therapies and the value addition to the pharmaceutical industry.

Keywords: Hybrid Medicine; 505(b)(2) Application; Regulatory Strategy; Pharmaceutical Industry; United States of America; European Union.

Índice

Resumo	VII
Abstract	VIII
1. Introdução	1
2. Legislação Farmacêutica – Breve Contextualização.....	2
2.1. Legislação farmacêutica nos Estados Unidos da América	2
2.1.1. <i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act</i>	2
2.1.2. <i>Emendas de Kefauver-Harris Drug e a revisão DESI (Drug Efficacy Study Implementation)</i>	2
2.1.3. <i>A política “NDA paper” da FDA</i>	2
2.1.4. <i>As emendas de Hatch-Waxman.....</i>	3
2.1.5. <i>A via regulamentar 505(b)(2)</i>	4
2.2. Legislação farmacêutica na Europa	4
2.2.1. <i>European Medicines of Agency (EMA)</i>	5
2.2.2. <i>Existe algum tipo de registo na EU que corresponda ao pedido 505(b)(2)?.....</i>	5
3. Medicamentos Híbridos nos EUA – a via regulamentar 505(b)(2)	6
3.1. Vias regulamentares que permitem a submissão de novos pedidos de aprovação de medicamentos nos EUA.....	6
3.2. A via regulamentar 505(b)(2)	6
3.2.1. <i>Origem das informações invocadas no pedido.....</i>	6
3.2.2. <i>Tipos de pedidos submetidos.....</i>	7
3.2.3. <i>505(b)(2) ou 505(j)? – As petições de adaptação de uma ANDA (Suitability ANDA petitions) ..</i>	8
3.2.4. <i>Informação que um pedido 505(b)(2) deve conter</i>	8
3.2.5. <i>Proteção de patente, exclusividade e os pedidos 505(b)(2).....</i>	9
3.3. Diferenças entre as três vias regulamentares.....	10
3.4. Porque é que um pedido 505(b)(2) pode falhar?	12
3.5. Estratégias para desenvolver um pedido 505(b)(2)	12
3.6. Quais as vantagens deste tipo de pedidos?	12
3.7. O caso Colquicina	13
3.8. O mercado de medicamentos “híbridos/similares” nos EUA	14
4. Medicamentos híbridos na Europa – o registo híbrido	14
4.1. Tipos de registo de medicamentos na Europa	14
4.2. Os medicamentos híbridos.....	15
4.2.1. <i>Ensaio adicionais recomendados</i>	15

4.3. Exclusividade de dados e proteção do mercado na Europa e os medicamentos híbridos – um problema?	16
4.4. Um registo híbrido ou registo completo de uma SA conhecida?	17
4.5. Furoato de mometasona da Sandoz – um exemplo de medicamento híbrido aprovado na Europa pelo procedimento descentralizado	18
5. Medicamentos Híbridos na Europa	20
5.1. Avaliação de Medicamentos Híbridos pelo CHMP	20
6. Oportunidades de mercado	21
6.1. Melhorar o perfil clínico	21
6.2. Novas indicações terapêuticas	21
6.3. Personalizar o <i>design</i> do produto	22
6.4. Medicamentos órfãos	22
7. Conclusão	23
Referências Bibliográficas	25
Anexos	A

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Submissão de pedidos de aprovação de medicamentos nos EUA: semelhanças e diferenças entre as três vias regulamentares [7] [11] [21] [22]	10
Tabela 2 – Aprovação do Furoato de mometasona da Sandoz. Fonte: EMA [31].....	18
Tabela 3 - Ensaio Realizados para a submissão do pedido híbrido submetido pela Sandoz para o seu medicamento Furoato de mometasona. Fonte: EMA [32].	19

I. Introdução

Ao longo das últimas décadas, a indústria farmacêutica (IF) tem atravessado muitos desafios, e várias alterações têm ocorrido a nível regulamentar, científico e económico. Dos desafios e dificuldades atravessados por este setor destacam-se uma maior exigência regulamentar, a expiração de patentes, uma pressão crescente para o retorno do investimento realizado, uma competição do mercado cada vez maior, a perda de confiança por parte da população em geral, os elevados tempos e custos de investigação e desenvolvimento (I&D) e a crise económica global. [1]

No último século a evolução científica e tecnológica permitiu um grande avanço na área farmacêutica, permitindo o tratamento de doenças até então incuráveis. Isto foi possível, porque a IF fez um grande investimento em I&D. Mas nas últimas duas décadas este investimento não tem sido acompanhado pelo número de aprovações para medicamentos inovadores (MI). Este declínio da produtividade da I&D [2] sugere que existe a necessidade de um novo modelo de negócio adaptado às novas necessidades do mercado. [1]

Por outro lado, o mercado de medicamentos genéricos (MG) desenvolveu-se bastante nas últimas três décadas, como resultado da expiração de patentes de muitos MI e das alterações regulamentares que vieram simplificar e acelerar o processo de aprovação de MG. [3] Mas não só a IF de MI se tem deparado com dificuldades, também o setor de MG tem observado um declínio do retorno financeiro. [4]

Assim, para que a IF ultrapasse todos estes desafios, é necessário continuar a apostar no desenvolvimento em novas áreas emergentes e no delineamento de novas estratégias e modelos. Uma destas estratégias poderá consistir em olhar novamente para as substâncias ativas (SA) existentes, com o objetivo de as melhorar e preencher necessidades terapêuticas/clínicas existentes.

Nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, foram criadas vias regulamentares que vão de encontro a este propósito – o pedido 505(b)(2) e o pedido “híbrido”, respetivamente. Estas duas vias regulamentares podem, se bem conhecidas e utilizadas, tornar-se uma ferramenta útil para as IF aumentarem o seu portefólio, de forma mais célere e com menores riscos e custos associados, sem no entanto se limitarem a “copiar” os medicamentos existentes. Estas duas vias, que de uma forma geral são equivalentes, serão apresentadas e discutidas, de forma a se perceber quais as questões regulamentares subjacentes às mesmas, e quais as oportunidades que estas podem oferecer.

2. Legislação Farmacêutica – Breve Contextualização

2.1. Legislação farmacêutica nos Estados Unidos da América

2.1.1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

Nos EUA, as leis são organizadas por assunto no Código dos Estados Unidos. O *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)* é parte deste código e está localizado no capítulo 9 do título 21. [5]

No século XX, com a ocorrência de casos de exposição nociva a medicamentos, foi criada e implementada a primeira lei federal nos EUA relativa a medicamentos, alimentos e bebidas. Esta lei, aprovada pelo presidente Theodore Roosevelt em 1906, que apenas previa a avaliação da pureza e dosagem dos medicamentos, foi substituída em 1938 pelo *FD&C Act*. A partir desta altura, pela primeira vez, os fabricantes de medicamentos tiveram que passar a demonstrar que o medicamento era seguro antes de o poderem disponibilizar no mercado, sendo a submissão do registo feita à *Food and Drug Administration (FDA)*. [6]

2.1.2. Emendas de Kefauver-Harris Drug e a revisão DESI (*Drug Efficacy Study Implementation*)

Em 1962, em resposta aos casos de malformações congénitas que resultaram da administração de talidomida a grávidas na Europa, o congresso norte-americano aprovou emendas ao *FD&C Act* (Emendas de *Kefauver-Harris Drug*). Decorrente destas alterações, também a eficácia dos novos medicamentos passou a ter que ser demonstrada, antes destes poderem ser disponibilizados no mercado. [6] Além disto, em 1968, foi implementado o programa *Drug Efficacy Study Implementation (DESI)*, com o objetivo de realizar uma avaliação retrospectiva da eficácia dos medicamentos aprovados como seguros entre 1938 e 1962. [7]

Após estas emendas, a FDA também aprovou medicamentos, sem requer nova evidência de eficácia ou segurança, quando o fabricante demonstrava que o seu produto era um duplicado de um medicamento que a FDA já tinha aprovado. Estas foram então as primeiras versões de MG a serem aprovadas. [7]

2.1.3. A política “NDA paper” da FDA

Para os MG que se pretendesse submeter depois de 1962, não se podia aplicar o programa DESI nem o mecanismo resumido para aprovação de “duplicados” usado pela FDA

para medicamentos submetidos entre 1938 e 1962. Assim, para permitir um processo mais célere a FDA adotou uma política designada de “*NDA paper*”. [7] Esta política informal veio permitir que o pedido de submissão destes medicamentos fosse revisto e aprovado com base em literatura publicada disponível (estudos bem-controlados de segurança e eficácia). [8] Apesar desta mudança ter sido um avanço a nível da submissão de registos de MG, a verdade é que, na prática, promoveu pouco o crescimento deste mercado, dado que há época existiam poucos estudos publicados que pudessem ser usados como suporte. [7]

2.1.4. As emendas de Hatch-Waxman

O desenvolvimento de um MI requer à IF um grande investimento financeiro, e por isso, e para garantir que continua a ser feito investimento nesta área, é essencial que a IF consiga obter retorno financeiro do investimento efetuado após lançar o medicamento no mercado. Assim, a proteção do direito de propriedade intelectual, vem de encontro a este propósito, permitindo o retorno financeiro do investimento feito em I&D e a obtenção de lucro, antes da expiração da patente e da entrada de MG no mercado. [9] No entanto, disto resultam normalmente preços elevados para os medicamentos desenvolvidos, principalmente em países/mercados onde não existe regulação pelas autoridades dos preços aplicados aos medicamentos, e a sociedade e os doentes nem sempre estão dispostos a pagar o preço desta exclusividade. Deste modo, existe um esforço acrescido para disponibilizar MG após o período de proteção de patente do MI. [10]

Como resultado desta competição entre as IF de MI e de MG, nas décadas de 70 e 80, a FDA e o Congresso eram alvo de uma enorme pressão para procederem a alterações regulamentares. A IF de MG pressionava para a criação de um processo resumido de aprovação destes medicamentos, enquanto a IF de MI pedia uma extensão do tempo de patente, para compensar a perda de tempo efetivo de patente resultante da complexidade do processo de I&D e de aprovação. Em 1984, para responder a estas novas necessidades foram feitas alterações ao *FD&C Act*, [7] através da criação do *Drug Price Competition and Patent Restoration Act*, que ficaram conhecidas como as emendas de Hatch-Waxman, devido aos seus criadores, o Senador Orrin Hatch e o Congressista Waxman. Estas emendas formalizaram a política “*NDA paper*” e criaram duas novas vias regulamentares para a submissão e aprovação de medicamentos – as *Abbreviated New Drug Applications* (ANDA) e as *505(b)(2) New Drug Applications*, submetidas sob a secção 505(j) e 505(b)(2) do *FD&C Act*, respetivamente. [8]

2.1.5. A via regulamentar 505(b)(2)

Nos EUA, antes das emendas de Hatch-Waxman, do ponto de vista regulamentar, um medicamento que resultasse de alterações a um medicamento (ou candidato a tal) já existente e aprovado não se enquadrava no âmbito de uma ANDA. Assim, estas alterações eram tratadas como um suplemento à NDA/IND existente ou como uma nova NDA/IND, consoante fosse ou não o requerente do MI a submeter as alterações, respetivamente. [8] Com a criação da secção 505(b)(2) passou a ser possível submeter estes medicamentos, resultantes de alterações a um medicamento de referência (MR), sem a necessidade de repetir ensaios clínicos extensivos. [11]

Em 1992, por influência do diretor da FDA, Paul Douglas Parkman, os processos submetidos pela via 505(b)(2) passaram a ter que apresentar novos dados clínicos para suportar as alterações efetuadas, e não apenas basearem-se nos dados existentes, como ocorria até então. [8]

Apesar de esta secção ter sido criada em 1984, só mais recentemente é que começou a ser uma via efetiva de aprovação. Isto porque, inicialmente, quando começaram a ser submetidos pedidos pela via 505(b)(2), algumas IF não aceitaram a sua legalidade, e criaram entraves legais à sua aprovação. Só em 2003, altura em que a diretora da CDER (Janet Woodcock) removeu a barreira legal criada, é que começaram a ser submetidos mais processos por esta via regulamentar. [8]

2.2. Legislação farmacêutica na Europa

A primeira legislação a regulamentar a comercialização e utilização de medicamentos na UE surgiu na mesma altura e devido à mesma situação (casos “talidomida”) que as emendas de *Kefauver-Harris Drug* nos EUA. [12] Assim, em 1965, através da criação e aplicação da diretiva 65/65/EEC, todos os medicamentos na UE passaram a ter que obter uma autorização de introdução no mercado (AIM) concedida pelas autoridades competentes (AC) de um dos seus estados membros (EM), antes de poderem ser disponibilizados no mercado. [13] Dez anos depois, foram dados os primeiros passos na aproximação das legislações dos diferentes EM, através da criação de duas diretivas europeias. Desde então foram desenvolvidas novas diretivas, entidades e procedimentos, com o fim de harmonizar os procedimentos dentro da EU e de criar um “mercado comum” para os medicamentos. [14]

2.2.1. European Medicines of Agency (EMA)

Em 1993, foi definida a criação da EMA pela Diretiva EEC/2309/93 [14] e em 1995 esta agência europeia foi fundada, com a missão de proteger a saúde pública e a saúde animal, e uniformizar o trabalho desenvolvido nas AC dos EM da EU. [15]

Ao contrário do que acontece nos EUA com a FDA, a EMA não é responsável por aprovar todos os pedidos de AIM submetidos na UE, dado que esta trabalha numa rede regulamentar europeia que é constituída, para além de si, pela Comissão Europeia (CE) e pelas AC dos EM. [15] Para além das diferenças históricas e estruturais em relação aos EUA, a legislação europeia, apesar de estabelecer igualmente padrões rigorosos de qualidade e segurança, apresenta diferenças da legislação norte-americana, nomeadamente nos processos de submissão de pedidos para a obtenção de uma nova AIM.

2.2.2. Existe algum tipo de registo na EU que corresponda ao pedido 505(b)(2)?

Na UE existe um tipo de registo similar ao pedido 505(b)(2), cuja base legal pode ser encontrada na diretiva europeia 2001/83/EC que define os requisitos legais e procedimentos que devem ser seguidos. [16] Os medicamentos envolvidos neste tipo de registos normalmente são designados na Europa por “medicamentos “híbridos”.

3. Medicamentos Híbridos nos EUA – a via regulamentar 505(b)(2)

3.1. Vias regulamentares que permitem a submissão de novos pedidos de aprovação de medicamentos nos EUA

Nos EUA, um requerente pode submeter um pedido de aprovação de um medicamento à FDA por uma das três vias regulamentares existentes: [11]

1. Sob a secção 505(b)(1) (NDA) – o requerente tem que apresentar à FDA os relatórios completos dos ensaios de segurança e eficácia efetuados para demonstrar se o medicamento em causa é seguro e efetivo na sua indicação/ uso. [17]
2. Sob a secção 505(j) (ANDA) – o pedido contém informação que demonstra que o produto é bioequivalente (BE) ao medicamento de referência (MR), mas não requer a apresentação de novos dados clínicos e não clínicos relativos à segurança e eficácia do medicamento. [18]
3. Sob a secção 505(b)(2) – o requerente apresenta alguns relatórios relativos a estudos de segurança e eficácia, mas parte da informação requerida provém de ensaios não conduzidos pelo requerente, e sobre o qual este não obteve direito de referência por parte de quem conduziu/ para quem foram conduzidos esses ensaios. [19]

3.2. A via regulamentar 505(b)(2)

A via 505(b)(2) veio preencher uma lacuna regulamentar existente entre uma NDA completa e uma ANDA, dado que permite submeter um medicamento que difere substancialmente do MR, sem ter que realizar ensaios clínicos de efetividade e segurança em duplicado, mas garantindo sempre que estas diferenças são suportadas por dados de segurança e eficácia científica e clinicamente relevantes. [7]

3.2.1. Origem das informações invocadas no pedido

As informações em que o requerente se pode basear podem ter duas origens diferentes: Literatura publicada ou conclusões da FDA sobre efetividade e segurança para um medicamento já aprovado. Mas é necessário cumprir dois requisitos fundamentais: a literatura publicada usada não pode ser do âmbito geral (por exemplo, informação geral relativa à etiologia da(s) doença(s), métodos de análise) mas sim informação específica à

segurança e eficácia do medicamento; e o requerente não pode, efetivamente, ter obtido, por parte da entidade que conduziu ou para a qual foram conduzidos os ensaios, a permissão de utilização da informação em causa, pois caso contrário o processo seguirá de acordo com a secção 505(b)(1) (NDA completo). [11]

3.2.2. Tipos de pedidos submetidos

Um medicamento submetido pela via 505(b)(2) pode resultar do desenvolvimento de uma nova entidade química (NEQ) (por exemplo um metabolito de uma SA previamente aprovada) ou de alterações a um MR. No primeiro caso a informação utilizada é predominante literatura publicada, e no segundo, são essencialmente as conclusões da FDA. [11]

A possibilidade de submeter medicamentos que resultam da alteração de um MR foi criada com o intuito de motivar a inovação sem a necessidade de duplicar trabalho já feito, evitando desta maneira que se realizem ensaios para demonstrar o que já foi demonstrado previamente. [7] Estas alterações, para que possam ser consideradas dentro do âmbito desta via, têm que requerer a revisão e/ou submissão de informação/ ensaios para além dos estudos BD/BE, porque caso contrário terão que ser submetidas como uma ANDA. As alterações abrangidas incluem: [11]

1. Alterações diretas num MR: Alteração da forma de apresentação da SA, da forma farmacêutica (FF), da dosagem, da via de administração ou do esquema posológico; [11]
2. Alterações relacionadas com associações de SA: A substituição de uma SA numa associação de duas ou mais SA ou a combinação de duas SA que previamente estavam isoladas em MR diferentes; [11]
3. Alterações relacionadas com o uso ou a classificação do MR: Uma nova indicação terapêutica, alteração de estatuto do medicamento (de Rx para OTC), monografia OTC; [11]
4. Alterações relacionadas com a origem da SA: tecnologias recombinantes ou derivadas de produtos de origem natural; [11]
5. Alterações relacionadas com a BE: medicamentos que mostram diferenças na velocidade e/ou extensão de absorção relativamente ao MR e que necessitam estudos clínicos adicionais para suportar a eficácia e segurança do medicamento. No entanto, um pedido 505(b)(2) não pode ser utilizado para submeter candidatos a ANDA que apenas não

reuniram as condições para tal devido a uma fraca biodisponibilidade não intencional. [11]

3.2.3. 505(b)(2) ou 505(j)? – As petições de adaptação de uma ANDA (*Suitability ANDA petitions*)

Existe um procedimento de submissão próximo do pedido 505(b)(2) e que se designa por *Suitability ANDA petition*. Este tipo de petições foi introduzido pelas emendas de Hatch – Waxman e permite aos requerentes submeter um MG com pequenas alterações em relação ao MR [8]. Estas alterações incluem mudanças na via de administração, FF, dosagem, ou quando uma das SA é substituída numa associação de duas ou mais SA. [20]

Apesar das alterações, poderem parecerem coincidentes com algumas das permitidas para um pedido 505(b)(2), o que faz diferenciá-las, é que numa *suitability petition* apenas podem ser submetidas diferenças que não necessitem evidência clínica adicional para suportar a segurança e eficácia dessas alterações. [8]

Como as *suitability petitions* são processos públicos (e a partir da sua aprovação a informação disponível para se outro requerente, se o quiser, submeter um medicamento com a mesma alteração), e dado que a FDA requer na maior parte dos casos estudos de eficácia/segurança adicionais, o número destas petições aprovadas são muito poucas. [8]

3.2.4. Informação que um pedido 505(b)(2) deve conter

A via regulamentar 505(b)(2) segue os mesmo padrões para aprovação que uma NDA (505(b)(1)), no entanto existem diferenças em relação ao conteúdo do pedido nalguns aspetos. Um pedido 505(b)(2) difere de uma 505(b)(1)NDA na fonte da informação que utiliza para suportar a sua efetividade e segurança, por isso deve conter informações relativas: [11]

1. Às parte(s) do pedido são baseadas em literatura/ conclusões da FDA; [11]
2. Ao(s) MR(s): identificação; respetivas patentes e períodos de exclusividade de mercado; certificados/ declarações de patentes [11] (Nota: a FDA deve aprovar o(s) MR(s) selecionados antes de serem realizados os estudos/ ensaios adicionais [21]);
3. A potencial exclusividade de mercado, se o requerente considerar que o medicamento submetido pela via 505(b)(2) é candidato a tal; [11]
4. Nova(s) indicação(ões) terapêutica(s), se existirem; [11]
5. Estudos BD/BE efetuados; [11]

6. Estudos que suportem a alteração/ modificação efetuada. [11]

Os estudos adicionais requeridos pela FDA para este tipo de pedidos podem variar muito na sua natureza e âmbito, dependendo do próprio pedido em si e da natureza das alterações efetuadas ao medicamento. Assim, o requerente pode ainda precisar: [21]

1. De apresentar dados de segurança provenientes de estudos de farmacovigilância (FV) do MR; [21]
2. Apresentar um resumo da estratégia seguida para demonstrar BD/BE; [21]
3. Realizar novos estudos toxicológicos; [21]
4. Realizar novos estudos de eficácia/ segurança, estudos PK ou estudos de interação entre SA *in vivo* (por exemplo uma NEQ que não tenha um MR); [21]
5. Analisar quais os atributos críticos de qualidade que diferenciam o produto do MR e a sua relação com o desempenho *in vivo* do medicamento; [21]
6. Analisar o impacto das alterações efetuadas no fabrico, desempenho e outros atributos de qualidade do medicamento. [21]

3.2.5. Proteção de patente, exclusividade e os pedidos 505(b)(2)

Nos EUA, uma patente tem, atualmente, a duração de 20 anos. Como, para os medicamentos, as patentes são pedidas aquando da descoberta do fármaco e o processo de I&D do medicamento é longo, na prática a proteção conferida pela patente é muito inferior à sua duração total. As emendas de Hatch-Waxman, tentaram compensar esta perda de tempo de patente, através da sua extensão até um máximo de 5 anos adicionais. Este período adicional de patente é calculado pelas autoridades, através de uma fórmula, com base no tempo de I&D e na data de aprovação do medicamento. [7]

Para além da extensão da proteção de patente, estas emendas contemplaram ainda a criação de um período de exclusividade de mercado, que tem início no dia em que o medicamento obteve aprovação. Este tipo de proteção é concedida a alguns medicamentos e está dependente de alguns requisitos. Assim este período pode ter a seguinte duração: [7]

1. Cinco anos: para uma NEQ (sendo que neste período não podem ser submetidas/ aprovados MG); [7]
2. Três anos: para um medicamento que não é uma NEQ, mas cujo pedido incluía a realização de novos ensaios clínicos para a aprovação do produto (sendo que neste período não podem ser aprovados MG). [7]

Assim, se um pedido 505(b)(2) necessitar de realizar um ou mais ensaios clínicos, para além dos estudos BD/BE, para ser aprovado, e se este(s) for(em) realizado(s) por ou para o requerente que submete o pedido, então este medicamento poderá ser protegido por um período de exclusividade de três anos. Se o medicamento do pedido 505(b)(2) for uma NEQ então poderá ter cinco anos de exclusividade de mercado. Outros casos associados podem fazer esta proteção ainda ter uma maior duração, por exemplo, a exclusividade concedida a medicamentos órfãos e a exclusividade para medicamentos de uso pediátrico [11], que têm uma proteção de sete anos ou uma extensão de seis meses, respetivamente. [7]

Ao contrário do que acontece com uma NDA completa, e visto que o requerente de um pedido 505(b)(2) está dependente de estudos não realizados por si, ele deve incluir no pedido os certificados de patentes envolvidas e deve notificar os titulares/ donos das respetivas patentes, e tudo isto pode resultar em atrasos no processo de aprovação. [11] Também os períodos de exclusividade envolvidos podem provocar um atraso do processo, exceto se esta for uma exclusividade de 180 dias concedida a alguns medicamentos genéricos. [7]

3.3. Diferenças entre as três vias regulamentares

A via regulamentar 505(b)(2) dadas as suas características e especificidades, acaba por preencher uma lacuna regulamentar entre as vias 505(b)(1) e 505(j), e apresenta semelhanças a estes dois tipos de pedido. A nível de requisitos de segurança e eficácia a cumprir aproxima-se de uma NDA completa. Por outro lado, como o requerente pode basear-se nas conclusões relativas à segurança e eficácia efetuadas pela FDA para o(s) MR(s) existente(s), para sustentar, em parte, a própria eficácia e segurança do medicamento submetido, assemelha-se a um processo ANDA. [8]

Apesar de apresentar semelhanças com os dois processos, existem diferenças que permitem diferenciar um pedido 505(b)(2):

Submissão de pedidos de aprovação de medicamentos nos EUA - Semelhanças e diferenças entre as vias regulamentares 505(b)(1), 505(b)(2) e 505(j)			
	505(b)(1) ou NDA	505(b)(2)	505(j) ou ANDA
Tipo de processo	Completo	Completo, mas na prática pode-se considerar um processo resumido	Resumido
Aprovação pré-comercialização pela FDA	Requer	Requer	Requer
Complexidade I&D e do processo de aprovação	Maior	Variável	Menor
Tempo de aprovação (médio)	10-12 meses	10 - 12 meses	6 meses - 12 meses
Custos associados	\$\$\$\$\$	\$\$	\$
Timeline - da descoberta/desenvolvimento à aprovação	Longa	Média	Curta
Aprovação requer a apresentação de evidência relevante que demonstre a eficácia e segurança do medicamento.	Sim	Sim	Não
Ensaio clínicos	Segurança e eficácia, completos, realizados por ou para o requerente	Segurança e eficácia, mas parte é baseada em investigações/ ensaios não realizados pelo ou para o requerente, ou sobre o qual este não tem direitos de referência.	Estudos BD/BE (MG vs MR)
		Estudos BD/BE (em relação ao MR). Novos estudos de eficácia e segurança podem ser requeridos para suportar as diferenças do fármaco em relação ao MR.	
Suporte nas conclusões de segurança e efetividade da FDA para um MR	Não	Sim (possibilidade de)	Sim
Medicamento submetido tem que ser bioequivalente ao MR	Não aplicável	Não obrigatoriamente	Sim
Tipos de alterações permitidas	Todas	NEQ, Nova SA, Nova Indicação terapêutica, Nova via de administração, diferente formulação, diferente apresentação da SA (sal, éster, etc), dosagem, forma farmacêutica, mudança MSRM para MNSRM (OTC), Monografia OTC, Combinação de diferentes SA num medicamento,	Alteração de uma única SA numa combinação de SA's; <i>Suitability petition</i> : Nova via de administração, nova formulação, nova dosagem, nova forma farmacêutica.
	Gradu de Inovação	Elevado	Nulo
Proteção de patente	Sim (Até 25 anos no total, até 14 anos de proteção pós comercialização)	Não	Não
Exclusividade de mercado que pode concedida pela FDA	5 ou 3 anos; 7 anos; + 6 meses	5 ou 3 anos; 7 anos; + 6 meses	180 dias

Tabela 1 - Submissão de pedidos de aprovação de medicamentos nos EUA: semelhanças e diferenças entre as três vias regulamentares [7] [11] [21] [22]

3.4. Porque é que um pedido 505(b)(2) pode falhar?

Alguns fatores podem fazer que o pedido submetido não seja aprovado, ou que se transforme num processo da dimensão do NDA “tradicional”, resultando num investimento de tempo e de recursos inapropriados. Algumas das causas para o insucesso destes pedidos são:

1. Falta de dados apropriados que suportem as modificações propostas; [21]
2. Insucesso na comunicação com a FDA, e assim obtenção de contribuições para o planeamento dos estudos a realizar; [21]
3. Seleção inapropriada do MR; [21]
4. Proteção de patentes/ exclusividades de MR abrangidos pelo pedido em vigor; [11]
5. Delineamento de uma estratégia de desenvolvimento inadequada. [22]

3.5. Estratégias para desenvolver um pedido 505(b)(2)

Dado esta via regulamentar oferecer a oportunidade de um processo mais rápido e menos dispendioso, com a possibilidade de um maior retorno do investimento realizado, e de obter exclusividade de mercado, esta via torna-se muito aliciante para pequenas e médias empresas que não têm recursos para desenvolver um novo fármaco. No entanto, se não for delineada uma estratégia adequada isso pode ditar o insucesso do pedido. Assim, uma estratégia para o desenvolvimento destes produtos deve ter em linha de conta; [22]

1. A extensão da modificação a realizar (que pode definir o tipo de pedido seguido e a obtenção ou não de exclusividade); [22]
2. A informação/ estudos já disponíveis em quais o requerente se pode basear e que estudos adicionais que serão potencialmente necessários; [22]
3. Como será feita a inclusão da FDA no planeamento e discussão da estratégia a seguir;
4. A implementação e cumprimento de prazos pré-estabelecidos; [22]
5. O controlo de custos durante todo o processo; [22]
6. A estratégia de marketing a adotar depois da aprovação. [22]

3.6. Quais as vantagens deste tipo de pedidos?

Esta via regulamentar apresenta várias vantagens, de entre as quais:

1. Evita a realização de ensaios clínicos duplicados – permite assim poupar tempo e recursos quer aos requerentes/ titulares quer à FDA; [22]

2. Promove a melhoria de medicamentos existentes e um conhecimento mais aprofundado sobre os mesmos; [21] [22]
3. Os medicamentos desenvolvidos, por derivarem de um MR e assim existir mais informação clínica sobre os mesmos, acarretam um menor risco, custo e podem ser aprovados em menos tempo; [22]
4. Podem ter direito a um período de exclusividade de mercado, permitindo assim uma maior flexibilidade na implementação do preço do medicamento, sem ter a competição de MG; [22]
5. O risco de os estudos desenvolvidos falharem é menor, dado que já se demonstrou que a SA era eficaz e segura. [21]

3.7. O caso Colquicina

Apesar da colquicina ser um substância amplamente conhecida e estudada para o tratamento das crises agudas de gota, a FDA, em 2009, aprovou um novo medicamento com esta molécula, o Colcrys. Isto foi possível porque até então esta SA nunca tinha sido aprovada pela FDA para uma indicação terapêutica específica. [23]

Em 2007, a URL Pharma, a IF responsável pela submissão do pedido de aprovação do Colcrys, desenvolveu novos ensaios clínicos para a sua própria versão de colquicina. Estes ensaios confirmaram a segurança e efetividade do fármaco no tratamento de crises agudas de gota e demonstraram o que a prática clínica tinha concluído até então – que um tratamento de curta duração era igualmente eficaz e que originava uma menor ocorrência de efeitos adversos nos doentes. A partir destes resultados a FDA aprovou este pedido 505(b)(2) para uma nova indicação terapêutica e concedeu três anos de exclusividade a este medicamento. O requerente então solicitou que todas as outras versões de medicamentos que contivessem colquicina fossem retiradas do mercado, e aumentou o preço do medicamento em mais de 50 vezes do preço praticado até então. [23]

Kesselheim e Solomon, em 2010, relataram estes factos, e defenderam que o retorno financeiro parecia deste modo estar desproporcional ao investimento feito pela empresa. [23] Em resposta a esta questão, a diretora da FDA, defendeu esta aprovação, salientando o número de mortes que estava associado ao uso deste medicamento, referindo que o requerente tinha cumprido todos os requisitos para aprovação, e que a FDA não tem autoridade para regular os preços aplicados aos medicamentos. [24]

Este caso mostra, que apesar desta via regulamentar ter sido criada para a promoção da inovação de melhorias dos fármacos já existentes, por vezes existem situações que podem sair do âmbito do objetivo inicial. Neste caso, apesar de ter sido estudado o ajuste da dose e do esquema posológico mais seguros e eficazes, e demonstrado com evidência o que já se conhecia da prática clínica, o facto do preço do medicamento ter subido drasticamente, pode ter tido um balanço negativo para a sociedade e para os doentes que necessitavam de tomar este medicamento. No entanto, a URL Pharma soube aproveitar esta oportunidade regulamentar e obter um grande retorno financeiro desta aprovação.

3.8. O mercado de medicamentos “híbridos/similares” nos EUA

Nos últimos 15 anos a via regulamentar 505(b)(2) tem se tornado notoriamente numa via com maior impacto, sendo que as IF a consideram cada vez mais como uma via eficiente de aprovação. O número de pedidos submetidos por este via tem vindo a aumentar, chegando mesmo a ultrapassar o número de pedidos 505(b)(1). [25] [26]

As principais alterações existentes nestes pedidos têm sido a alteração de FF, a combinação de SA's e a alteração da formulação. Em contraste esta é uma via muito pouco utilizada para a submissão de NEQ. [25]

4. Medicamentos híbridos na Europa – o registo híbrido

4.1. Tipos de registo de medicamentos na Europa

Na Europa, ao contrário do que acontece nos EUA, e por não ser a EMA a avaliar todos os pedido de AIM, existem duas classificações dos registos efetuados: quanto ao procedimento e ao tipo de registo do medicamento.

Os procedimentos podem ser quatro diferentes: procedimento nacional, descentralizado, reconhecimento mútuo ou centralizado. [16]

Quanto ao tipo de registo estes dividem-se em duas grandes categorias: os registos completos e os registos resumidos. Os registos completos devem cumprir com o artigo 8 da diretiva 2001/83/EC e incluem no seu CTD informação completa relativa à qualidade do medicamento (módulo 3 do CTD), aos ensaios pré-clínicos (Módulo 4 do CTD) e aos ensaios clínicos (Módulo 5 do CTD) [27]. Já para registos resumidos, estabelecidos no artigo 10 da diretiva 2001/83/EC, o requerente pode não necessitar de fornecer os resultados (ou

fornecer apenas em parte) de ensaios clínicos/ pré-clínicos, sob determinados requisitos. [16]

4.2. Os medicamentos híbridos

O registo híbrido é um tipo de registo de medicamentos resumido, em que a informação pré-clínica e clínica, necessária para demonstrar a segurança e efetividade do medicamento, provém quer dos ensaios realizados para um MR já aprovado, quer de novos ensaios clínicos e/ou pré-clínicos apropriados [27]. Este é um tipo de registo normalmente seguido das seguintes situações:

1. Quando o medicamento não pode ser submetido como MG (isto é, não apresentar a mesma composição em SA e mesma FF que o MR) [16];
2. Quando a BE do medicamento com o MR não pode ser demonstrada a partir de estudos BD/BE, ou quando ocorrem alterações, relativamente ao MR, numa destas características: SA; indicação terapêutica, dosagem, FF ou via de administração, em comparação ao MR [16].

4.2.1. Ensaio adicionais recomendados

Consoante a diferença para o MR, diferente informação adicional é necessário apresentar, e que tem por objetivo suportar a segurança e eficácia da alteração efetuada [27]:

1. Uma alteração na SA (sal, éster, etc.) pode requer a apresentação de evidência que essa mudança não teve impacto significativo na PK, PD ou perfil toxicológico do medicamento [27];
2. Uma nova via de administração ou FF pode requer a apresentação de novos dados clínicos, pré-clínicos, ou PK [27];
3. Uma alteração exclusiva de dosagem pode requer apenas a realização de estudos de BD [27];
4. Medicamentos com BD superior ao MR podem ter apenas que apresentar estudos BD/BE [27];
5. Alteração da proporção/ perfil de libertação numa associação de SAs pode requer que sejam desenvolvidos estudos clínicos a comparar a nova associação com a existente (incluindo estudos BD/BE) [27].

4.3. Exclusividade de dados e proteção do mercado na Europa e os medicamentos híbridos – um problema?

O sistema de atribuição de exclusividade de dados e proteção de mercado a medicamentos, na Europa, pretende, tal como nos EUA, permitir às IF tentar recuperar o investimento feito em I&D e incentivar a IF a continuar a inovar [28]. Assim, na Europa, no ano de 2004, foram introduzidas novas regras sobre o período sobre o qual não podem ser aprovados MG (ou outros tipos de registo que dependem da informação do MR) após a aprovação de um MR. Assim, aos MR é concedido, o que normalmente se designa como um período 8+2+1 [27]:

1. Oito anos de exclusividade de dados - período no qual não podem ser submetidos pedidos de AIM para MG/ híbridos/biosimilares [27];
2. Dez anos de proteção de mercado - no qual nenhum MG/ híbridos/biosimilares pode ser disponibilizado no mercado [27];
3. Um ano adicional de proteção de mercado – se durante o período de exclusividade de dados for adicionada uma nova indicação terapêutica que constitua uma vantagem clínica relevante em comparação com as terapêuticas existentes [27].

Medicamentos que tenham obtido AIM antes de 2004, a duração destas proteções continuam a ser aquelas que estavam vigentes no momento da aprovação, e que dependem do país em que o medicamento foi aprovado e do procedimento seguido [27].

Para além destes mecanismos, existem outros mecanismos mais específicos para a obtenção de um maior período de exclusividade (certificado suplementar de proteção de patente, exclusividade de dados para medicamentos órfãos e medicamento de uso pediátrico) mas nenhum claramente que permita ou refira um período de exclusividade para medicamentos híbridos, dado que legalmente se assemelham a MG (ambos sob o artigo 10 da diretiva 2001/83/EC). O único caso em que um medicamento híbrido poderá requerer exclusividade de dados será no caso de este ser designado como medicamento-órfão [28].

Um caso interessante relativamente a esta questão foi relatado por Kreisberger. A Napp Pharmaceuticals desenvolveu uma nova FF (adesivo transdérmico) para a buprenorfina que até então existia na forma de comprimido sublingual. A Napp submeteu este pedido e obteve aprovação para o mesmo segundo o artigo 10(3) da diretiva 2001/83/EC (ou seja, como medicamento híbrido), na Dinamarca. Neste registo foram submetidos novos dados clínicos que levaram a um investimento considerável pela Napp. Uns anos depois, a Sandoz submeteu exatamente o mesmo produto na Alemanha, sob a mesma via regulamentar, e

com a apresentação de estudos BD/BE a demonstrar que o produto era BE ao desenvolvido pela Napps. A Napps levou então o caso a tribunal, e apesar de apresentar diferentes argumentos para expôr o seu ponto de vista, o tribunal rejeitou a reivindicação de que o registo submetido pela Napp beneficiava de um período de exclusividade de dados. Tal foi justificado através da argumentação que a Diretiva Europeia não protegia a informação submetida por registos desta natureza e que quer a linguagem, esquema e propósito da diretiva europeia resultavam nesta mesma conclusão [29].

Os sistemas de proteção de patentes e de exclusividade de dados/ mercado são sem dúvida um incentivo para a IF continuar a investir no desenvolvimento de novos medicamentos. Na Europa, ao contrário do que acontece nos EUA, os medicamentos híbridos, no enquadramento legislativo atual, muito dificilmente têm direito a exclusividade de dados, e esta poderá ser uma das razões pela qual a IF não tem apostado tanto nesta via regulamentar na Europa.

4.4. Um registo híbrido ou registo completo de uma SA conhecida?

Na UE, um requerente para submeter um pedido de AIM, necessita definir qual a base legal sob qual o pedido é feito [16]. Para além dos medicamentos híbridos existe um outro tipo de registo, um registo completo de uma SA conhecida, em inglês designado por “*mixed*” *application*, que tem em comum com o processo híbrido o facto de parte da informação necessária poder ser proveniente de outras fontes que não ensaios realizados pelo ou para o requerente [30]. Este tipo de pedido, definido como um processo completo sob o artigo 8 da Diretiva 2001/83/EC, e especificado no Anexo I, Parte II, ponto 7 da mesma diretiva como: “dossiê onde o módulo 4 e 5 consistem numa combinação de relatórios de estudos clínicos/ não clínicos restritos desenvolvidos pelo requerente e/ou referências bibliográficas” [16].

Quando se desenvolvem projetos para SA já conhecidas, a escolha entre um pedido híbrido e um pedido completo pode ser crucial [30].

As principais diferenças entre estes dois pedidos ocorrem:

- I. A nível da fonte de informação que permite o suporte parcial da informação de segurança/ eficácia. Pedido híbrido: referência à documentação clínica/ não clínica de um MR. Pedido completo de uma SA conhecida: referência a dados de estudos publicados. [30]. Neste aspeto, um pedido híbrido na Europa assemelha-se a um pedido 505(b)(2) nos EUA que se baseia nas conclusões da FDA.

2. A nível dos estudos adicionais necessários [30];
3. Exclusividade de dados e proteção do mercado: Para além da patente, um pedido completo para um SA conhecida está abrangida pela proteção regulamentar concedida a um pedido completo de uma nova SA (8+2+1), enquanto um medicamento híbrido não está sujeito a qualquer tipo de proteção, com exceção daqueles designados como medicamentos órfãos [30];
4. Necessidade de apresentar um PIP (*Pediatric Investigational Plan*) – Obrigatório para um pedido completo, não requerido para um pedido híbrido (com exceção para medicamentos híbridos exclusivamente desenvolvidos para a população pediátrica) [30].

4.5. Furoato de mometasona da Sandoz – um exemplo de medicamento híbrido aprovado na Europa pelo procedimento descentralizado

Descrição do medicamento e das especificidades de aprovação:

Requerente: Sandoz B.V.
Furoato de mometasona, 50 mcg/dose, spray nasal (suspensão)
Indicação terapêutica: Tratamento/Prevenção dos sintomas de rinite alérgica sazonal (adultos e crianças). Tratamento dos sintomas de pólipos nasais (adultos).
Tipo de procedimento: Descentralizado, com arbitragem
Tipo de registo: Medicamento híbrido
Medicamento de referência: Nasonex
Diferença para o MR: dispositivos de spray nasal – Dispositivo 1 e Dispositivo 2

Tabela 2 – Aprovação do Furoato de mometasona da Sandoz. Fonte: EMA [31]

Este medicamento híbrido, submetido por um procedimento descentralizado, foi alvo de um processo de arbitragem, iniciado pela AC de Espanha, devido a preocupações relacionadas com o tipo de ensaios *in vitro* realizados para demonstrar que este medicamento era comparável ao seu MR, o Nasonex, a nível da disponibilidade de SA no seu local de ação (mucosa nasal) [31].

Ensaio <i>in vitro</i>	Comparação da suspensão	Composição quantitativa e qualitativa
		Distribuição do tamanho de partícula (SA)
		Distribuição do tamanho de partícula (Excipientes)
	Comparação do padrão de dispersão da suspensão	Análise do impacto dos dispositivos na entrega do medicamento no local de ação (Indicador: incidência de gotículas com diâmetro <10 µm)
		Análise da dose dispensada pelo dispositivo
	Efeitos das características do medicamento na entrega do fármaco no local de ação	Dose entregue no local de ação
Localização e padrão de deposição (tamanho de partícula e estudo adicional para demonstrar que a área e localização atingidas são similares)		
Dissolução (não foram realizados testes de dissolução. Indicador usado: distribuição do tamanho de partícula)		
Ensaio <i>in vivo</i>	Eficácia terapêutica (Ensaio de fase III)	Dispositivo 1
	Correlação <i>In vivo</i> – <i>In vitro</i>	Dispositivo 2

Tabela 2 - Ensaio Realizados para a submissão do pedido híbrido submetido pela Sandoz para o seu medicamento Furoato de mometasona. Fonte: EMA [32].

Após analisar todos os ensaios e dados disponíveis, o CHMP concluiu que as possíveis diferenças entre o medicamento submetido e o MR não afetariam o balanço benefício-risco do medicamento, tendo em conta os dados *in vitro* apresentados. Assim, foi concedida AIM a estes produtos nos EM envolvidos [32].

5. Medicamentos Híbridos na Europa

5.1. Avaliação de Medicamentos Híbridos pelo CHMP

A EMA elabora anualmente um relatório das atividades que desenvolve, nas quais inclui uma análise das opiniões elaboradas pelo CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) durante o processo de aprovação de alguns novos medicamentos na Europa, tendo-se verificado um aumento do número de opiniões positivas entre 2012 e 2015 [33]. Estas opiniões englobam várias bases legais de pedidos de AIM, nomeadamente a dos medicamentos híbridos. Entre 2010 e 2015, a CHMP elaborou algumas opiniões positivas relativas a medicamentos híbridos, que vieram a obter autorização posteriormente:

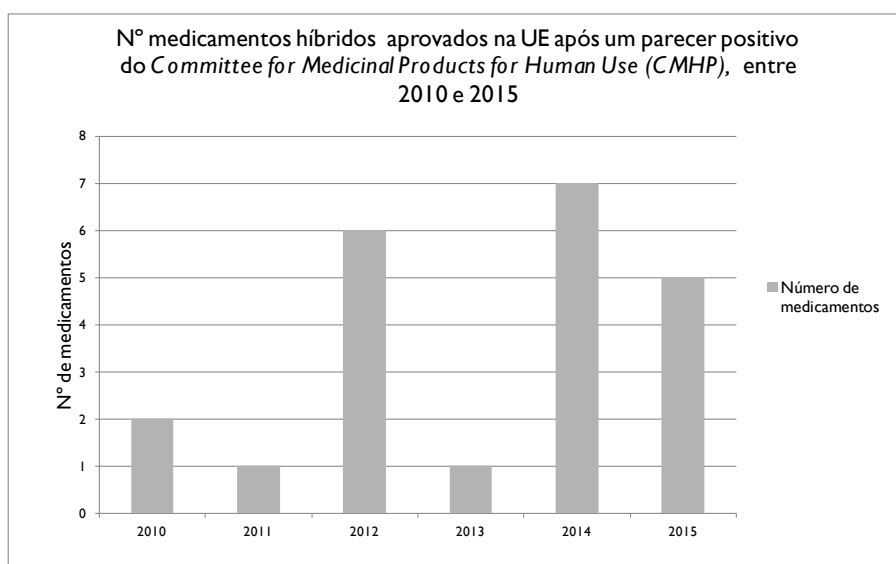


Gráfico 1 – Nº de medicamentos híbridos aprovado na EU após um parecer positivo do CHMP, entre 2010 e 2015. Fonte: EMA [34-39]

Neste período, os pedidos híbridos analisados (vinte e dois), englobavam na maior parte dos casos medicamentos em áreas terapêuticas como o cancro e problemas relacionados (oito) e problemas respiratórios/ pulmonares (cinco). Os medicamentos analisados apresentavam diferente dosagem (doze), dispositivos médicos de entrega do fármaco (seis), FF/ via de administração (quatro) e/ou diferente formulação (um). [34-39] (ver Anexo II).

Apesar do mercado de medicamentos híbridos na Europa ainda estar em crescimento, já existem empresas a apostar nesta área, como mostrado pelos dados apresentados.

6. Oportunidades de mercado

Os programas de desenvolvimento de I&D associados à descoberta de novos alvos terapêuticos e de NEQ são sempre alvo de um grande risco, envolvem um grande investimento financeiro e normalmente implicam um grande tempo de desenvolvimento [40].

Vários avanços a nível científico, como o aprofundamento dos conhecimentos em biologia molecular, genética, farmacodinamia, e a nível tecnológico, nomeadamente a nível de sistemas de entrega de fármacos, tornam possível a “re-invenção” de medicamentos já existentes [41]. O desenvolvimento de medicamentos com base em medicamentos já existentes, com valor acrescentado para os doentes e para a sociedade, para além do benefício da própria “re-inovação” em si, cria uma possibilidade de os sistemas de saúde reduzirem despesas com os medicamentos, e de a indústria obter retorno financeiro [40].

As vias regulamentares 505(b)(2) e o “registo híbrido” são potencialmente o caminho regulamentar a seguir nalgumas destas situações, com as vantagens que têm vindo a ser apresentadas. De seguida apresentam-se algumas situações onde existe potencial de aplicação.

6.1. Melhorar o perfil clínico

O perfil clínico de um medicamento existente pode ser melhorado, no sentido de resolver uma potencial limitação clínica ou de responder a uma eventual necessidade clínica, através de um processo de re-formulação, através da utilização de uma via de administração diferente ou através da modificação do padrão de libertação do fármaco [40]. Assim, pode ser vantajoso utilizar estas vias regulamentares para a aprovação de medicamentos com melhores PD e PK.

6.2. Novas indicações terapêuticas

O reposicionamento de medicamentos, através do estudo de novas indicações terapêuticas para fármacos já aprovados, tem a vantagem de ter menores custos/ tempos de desenvolvimento, dado que existe informação prévia relativa à PK, toxicologia e segurança da SA [42]. As vias regulamentares 505(b)(2) nos EUA e o pedido “híbrido” na Europa podem ser aplicados a certos programas de reposicionamento de medicamento para reduzir o tempo e os custos envolvidos com aprovação [7].

6.3. Personalizar o *design* do produto

Novas opções terapêuticas podem ser desenvolvidas e melhoradas tendo por objetivo adequar os medicamentos, e o seu *design*, às necessidades de populações-alvo específicas. Um exemplo disto é a população geriátrica, que é cada vez mais prevalente na sociedade, apresenta uma grande heterogeneidade fisiopatológica, e que constitui uma grande percentagem do total de utilizadores de medicamentos. Neste sentido podem ser aplicadas várias estratégias que permitam diminuir efeitos secundários, aumentar a adesão à terapêutica, como por exemplo, modificar perfis de libertação, modificar vias de administração, alargar a gama de dosagens disponíveis no mercado, criar associações fixas [40]. Mais uma vez, as vias regulamentares apresentadas permitem a submissão de medicamentos com estas alterações.

6.4. Medicamentos órfãos

Estas vias regulamentares, que permitem a libertação da realização de alguns ensaios clínicos de segurança e eficácia, através do suporte em ensaios já existentes, podem ser também um caminho regulamentar para alguns casos de medicamentos órfãos, medicamentos usados no tratamento de doenças raras. Nos EUA, tem sido uma das estratégias para a submissão de alguns destes medicamentos [43].

Na Europa também existe alguns casos de medicamentos já conhecidos que foram redesenhados para o tratamento de doenças raras [44].

7. Conclusão

O conceito de medicamento híbrido é relativamente recente. Apesar da via regulamentar nos EUA que permite a sua submissão já existir desde 1984, só desde o início do século XX, é que esta via começou a ser uma via efetiva para submissão nos EUA, como resultado da remoção dos entraves até então existentes e de um maior interesse pela IF nesta estratégia regulamentar. Na UE, os medicamentos híbridos têm uma história bem mais recente e esta via regulamentar ainda está pouco explorada pela IF.

A via regulamentar 505(b)(2) está bem delineada nos EUA, quer pela própria legislação em si, quer pelas orientações regulamentares relativas a este tipo fornecidas pela FDA à IF, e ainda pelo suporte que a FDA dá ao requerente no delineamento da estratégia de desenvolvimento, se este assim o solicitar. Esta estratégia apresenta diferentes vantagens, permitindo poupar tempo e recursos à IF, e promovendo o aperfeiçoamento e inovação dentro das terapêuticas e moléculas já existentes.

Na UE, a equivalente via regulamentar, o registo híbrido, tem um âmbito mais restrito que nos EUA. Enquanto nos EUA um medicamento híbrido pode basear, em parte, a sua segurança e eficácia, em literatura publicada ou conclusões resultantes de estudos realizados para um MR, na UE um medicamento híbrido reporta sempre a um MR. Assim, nos EUA, um pedido 505(b)(2) possibilita a submissão de NEQ enquanto, na UE, um registo híbrido não. Ainda se destacam outras diferenças neste âmbito, nomeadamente ao nível das dimensões dos pedidos (completo *versus* resumido) e da variedade de alterações permitidas em cada uma das vias regulamentares.

Outra notória diferença entre as duas vias regulamentares é a nível de proteção/exclusividade de mercado: um medicamento híbrido nos EUA pode não ter nenhum tipo de exclusividade de mercado, mas também pode-lhe ser concedido um período de exclusividade de 3, 5 ou 7 anos se preencher os requisitos necessários para tal. Na UE, um medicamento híbrido muito dificilmente terá alguma proteção de mercado, de acordo com a legislação atual. Claro, que para uma IF é sempre muito mais aliciante a submissão de um registo deste tipo se tiver um período de tempo onde não tem competição direta de mercado. Mas as condições existentes nos EUA também apresentam alguns perigos, especialmente porque nos EUA não existe regulação dos preços dos medicamentos, e um medicamento híbrido tendo exclusividade de mercado, pode aumentar drasticamente os preços existentes, sem no entanto trazer uma melhoria significativa para a sociedade, como aconteceu no caso do medicamento Colcrys.

O mercado de medicamentos híbridos é um mercado ainda em desenvolvimento, e com potencial de expansão, quer devido às inovações científicas e tecnológicas desenvolvidas nos últimos anos que permitirão melhorar medicamentos já existentes, quer por ainda existirem muitas necessidades clínicas e terapêuticas por responder. Alterações à legislação poderão ser necessárias no futuro para se adequar a este mercado, mas isso dependerá também muito do investimento que for feito na área e das estratégias que forem vindo a ser desenvolvidas pela IF.

A Indústria Farmacêutica precisa de se reinventar. Procurar novos caminhos e novos mercados. Novos modelos e novas estratégias. Só assim conseguirá enfrentar os novos desafios que se lhe propõem. E nunca poderá deixar de inovar, porque existirão sempre doenças que precisaram de novos tratamentos, problemas que precisarão de ser resolvidos. A forma como inovará é que poderá ser diferente do que se conhece até agora. Apostar em novas áreas científicas e tecnológicas, como a biotecnologia e a farmacogenómica, pode ser um dos caminhos. Redesenhar o modelo de I&D certamente também será necessário. Procurar novas soluções entre medicamentos antigos será também um caminho a seguir. E a acompanhar reinvenção terão que estar sempre as entidades reguladoras, permitindo à IF seguir o seu caminho, assegurando sempre que a saúde e interesses da população nunca são postos em cheque e que o acesso aos tratamentos necessários é sempre garantido.

Referências Bibliográficas

- [1] KAITIN, KI; DIMASI, JA – **Pharmaceutical Innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000-2009**. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 89, 2 (2011), ISSN:1532-6535. p. 183 – 188
- [2] PAMMOLLI, F.; MAGAZZINI, L.; RICCABONI, M – **The productivity crisis in pharmaceutical R&D** [em linha]. *Nature Reviews Drug Discovery*. 10 (2011), ISSN: 1474-1776. p. 428-438. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n6/full/nrd3405.html>
- [3] THAYER, A – **30 Years Of Generics – The door that legislation unlocked for generic drugs three decades ago has blown wide open** [em linha]. *Chemical & Engineering News*. 92, 39 (2014), ISSN: 0009-2347. p. 8-16. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: <http://cen.acs.org/articles/92/i39/30-Years-Generics.html>
- [4] KREID, E.; REEVES, M. – **Transforming Europe’s Generics Industry** [em linha]. The Boston Consulting Group (2014). p. 2-3. [Acedido a 2 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: https://www.bcgperspectives.com/content/articles/biopharmaceuticals_business_unit_strategy_transforming_europes_generics_industry/
- [5] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **Regulatory Information: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)** [em linha]. Silver Spring: FDA, 2015. [Acedido a 5 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/>
- [6] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **About FDA: Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years** [em linha]. In FDA Consumer magazine. Silver Spring: FDA, 2006. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/CentennialEditionofFDAConsumer/ucm093787.htm>
- [7] BALL, F.; ALENCI, C. – **Generic Drugs: ANDAS, section 505(b)(2) applications, patents, and exclusivities**. In: Adams, J.; Cooper, R; Hanh, M; Kahan, J. – *Food and Drug Law and Regulation*. Washington: Food and Drug Law Institute, 2015. ISBN 978-1-935065-73-9. p. 375-380;385-388;403-404.
- [8] BARRAT, J.; FRAIL, D. – **Drug repositioning bringing new life to shelved assets and existing drugs**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2012. ISBN 978-0-470-87827-9. p. 65-70.
- [9] GLOVER, G. – **Competition in the Pharmaceutical Marketplace**. In *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America before the Federal Trade Commission and the Department of Justice - Antitrust Division*. Washington: [s.n.], 2002. p. 1-7. [Acedido a 10 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://plg-group.com/wp-content/uploads/2014/03/Competition-in-the-Pharmaceutical-Marketplace-Glover-GJ.pdf>
- [10] MEHL, A. – **The Hatch-Waxman Act and market exclusivity for generic manufacturers: An entitlement or an incentive**. [em linha] *Chicago-Kent Law Review*. 81, 2 (2006), p. 649 – 657. [Acedido a 10 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://scholarship.kentlaw.iit.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=3541&context=cklawreview>
- [11] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research – **Guidance for Industry: Applications Covered by Section 505(b)(2)** [em linha]. Rockville: CDER, 1999. [Acedido a 18 de março de 2016] Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm079345.pdf>
- [12] EUROPEAN COMMISSION – **50 years - EU Pharmaceutical regulation and milestones** [em linha]. [s.l.]: EC, [s.d.]. [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/human-use/50years/docs/50years_pharma_timeline_v3.pdf

- [13] **DIRECTIVA 65/65/EEC** de 26 de Janeiro de 1965 do Conselho da Comunidade Económica Europeia. [em linha]. [Acedido a 31 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.echamp.eu/eu-legislation-and-regulation-documents/directive_65-65-eec_-_consolidated_version.pdf
- [14] RAGO, L.; SANTOSO, B. – **Drug Regulation: History, Present and Future**. In: Boxtel, C.; Santos, B.; Edwards, I. - Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. Press and Uppsala Monitoring Center, 2008. p. 65,66
- [15] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **About Us: History of EMA**. [em linha] London: EMA, 2015. [Acedido a 2 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp
- [16] **DIRETIVA 2001/83/EC de 6 de Novembro de 2001 do Conselho e Parlamento Europeu** [em linha]. [Acedido a 15 de maio de 2016]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- [17] **Secção 355(b)(1) , Capítulo 9, Título 21 do Código dos Estados Unidos** [em linha]. [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://uscode.house.gov/browse.xhtml>
- [18] **Secção 355(j) , Capítulo 9, Título 21 do Código dos Estados Unidos** [em linha]. [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://uscode.house.gov/browse.xhtml>
- [19] **Secção 355(b)(2) , Capítulo 9, Título 21 do Código dos Estados Unidos** [em linha]. [Acedido a 5 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://uscode.house.gov/browse.xhtml>
- [20] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research – **Manual of Policies and Procedures - ANDA Suitability Petitions**. [em linha]. Rockville: CDER, 2013. [Acedido a 19 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM226568.pdf>
- [21] NADLER, H.; DEGRAFT-JOHNSON, D. – **Demystifying FDA’s 505(b)(2) Drug Registration Process**. [em linha] Regulatory Focus (2009). p. 25 -30. [Acedido a 20 de maio de 2016] Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwj2_ta2gvnOAhWDzRQKHYYiIDNEQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.raps.org%2FWorkArea%2FDownloadAsset.aspx%3Fid%3D3892&usq=AFQjCNErLIYUFonER5dznxOhaAcqZcQdig&sig2=9aZ35m4KtADSMBjiVvXWaa
- [22] KUMAR, M. – **The 505 (b) (2) Drug Development Pathway : When and How to Take Advantage of a Unique American Regulatory Pathway**. [em linha] Regulatory Focus (2010). p. 9 – 13. [Acedido a 17 de maio de 2016] Disponível na Internet: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwiI4oaYo8vLAhWCcBoKHcHwB3MQFggrMAI&url=http://www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3647&usq=AFQjCNFbYT-U1B0eqS2VubwsjsLry_V5UQ&sig2=Mdxq6Pxxv_IUostXmOjK4cg
- [23] KESSELHEIM, A; SOLOMON, D. – **Incentives for Drug Development: The Curious Case of Colchicine**. [em linha] The New England Journal of Medicine. 363, 1(2010) ISBN: 0028-4793. p. 2045 – 2047. [Acedido a 4 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1003126#t=article>
- [24] WOODCOCK, J.; OKADA, S. – **Incentives for Drug Development: The Curious Case of Colchicine**. [em linha] The New England Journal of Medicine. 363, 15 (2010). p. 1484. [Acedido a 2 de setembro de 2016] Disponível na Internet: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1007963>
- [25] ARGENT, A. – **The 505(b)(1) and 505(b)(2) Application Process in the US | Life Sciences Connect**. [em linha] [s.l.]: Thomson Reuters, 2016. [Acedido a 30 de agosto de 2016] Disponível na Internet: <http://lsconnect.thomsonreuters.com/the-505b1-and-505b2-application-process-in-the-us/>

- [26] AGARWAL, S.; QIU, W.; SAHAJWALLA, C. – **Overview of recently approved 505(b)(2) new drug applications (2010-2012): role of clinical pharmacology.** Journal of clinical pharmacology. 54, 12 (2014). p. 1330-1336.
- [27] EUROPEAN COMMISSION – **Notice To Applicants: Procedures For Marketing Authorisation.** [em linha] 2A, Chapter 1. (2015) p. 39-44; 49. [Acedido a 18 de março de 2016] Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/>: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/me>
- [28] HATHAWAY, C.; MANTHEI, J.; SCHERER, C. – **Exclusivity Strategies in the United States and European Union.** [em linha]. The Food and Drug Law Institute. 2 (2009). p. 35 – 39. [Acedido a 31 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: https://www.lw.com/upload/pubcontent/_pdf/pub2655_1.pdf
- [29] KREISBERGER, R. – **No Exclusivity For Bridging Data Under Article 10(3) Of The Medicines Directive.**[em linha] [s.l.]:Monckton Chambers, 2016. p. 1-5 [Acedido a 2 de setembro de 2016] Disponível na Internet: <https://www.monckton.com/publication/no-exclusivity-bridging-data-article-103-medicines-directive-r-napp-pharmaceuticals-v-secretary-state-health-acting-licensing-authority-2016-ewhc-1982/>
- [30] VOGEL, A. – **Hybrid or Mixed Marketing Authorization Application in the European Union: Not a Trivial Decision in New Development Programs for Established Drugs.** Drug Information Journal. 46, 4 (2012) ISBN 0092861512. p. 479-484.
- [31] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Questions and answers on Mometasone Furoate Sandoz (mometasone furoate nasal spray, 50 microgram/dose).** [em linha] London: EMA, 2012 [Acedido a 2 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Mometasone_Furoate_Sandoz_29/WC500130126.pdf
- [32] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Assessment report for Mometasone Furoate Sandoz and associated names.** [em linha] London: EMA, 2012. [Acedido a 2 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Mometasone_Furoate_Sandoz_29/WC500137704.pdf
- [33] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annual Report 2015.** [em linha]. London: EMA, 2016. [Acedido a 13 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206482.pdf
- [34] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2010** [em linha]. London: EMA, 2011. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2011/06/WC500108076.pdf
- [35] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2011** [em linha]. London: EMA, 2012. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128161.pdf
- [36] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2012** [em linha]. London: EMA, 2013. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2013/04/WC500142078.pdf
- [37] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2013** [em linha]. London: EMA, 2014. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165987.pdf
- [38] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2014** [em linha]. London: EMA, 2015. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186305.pdf

- [39] EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Annexes of the annual report 2015** [em linha]. London: EMA, 2016. [Acedido a 13 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206481.pdf
- [40] STEGEMANNA, S.; KLEBOVICH, I.; ANTAL, I.; BLUMEC, H.; MAGYAR, K.; NÉMETHE, G.; PAÁL, T., STUMPTNER, W.; THALER, G.; PUTTE, A.; SHAHH, V. – **Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products**. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 44, 4 (2011) p. 447-454.
- [41] CROWLEY, P.; MARTINI, L. – **Formulation design: New drugs from old**. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 1, 4 (2004) p. 537-542.
- [42] TOBINICK, EL. – **The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. (abstract)**. [em linha] Drug News Perspect. 22, 2 (2009). [Acedido a 5 de setembro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330170>
- [43] KING, J. – **Orphan Drug Development: Ensuring Best Time to Market**. [em linha]. [s.l.]: Camargo – Pharmaceutical services. 2016 [Acedido a 3 de setembro de 2016] Disponível na Internet: <http://camargopharma.com/2016/08/orphan-drug-development-ensuring-best-time-market/>
- [44] STAMP COMMISSION EXPERT GROUP – **Repurposing of established medicines/active substances**. [em linha] [s.l.]: European Commission, 2016. [Acedido a 4 de setembro de 2016] Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/3_repurposing_of_established_medicines_background_paper.pdf

Anexos

Anexo I - Glossário

Ato (Act) – Legislação (decreto-lei ou projeto-lei) que foi aprovada por ambas as câmaras do Congresso de forma idêntica, assinada pelo presidente, ou que passou pelo seu veto, tornando-se assim lei.

Autoridades competentes – Entidades responsáveis pela autorização de introdução no mercado de novos medicamentos.

Autorização de introdução no mercado/ aprovação de um medicamento – permissão dada pelas autoridades regulamentares, após a análise da segurança e eficácia de um medicamento, para o seu titular/ requerente o disponibilizar no mercado.

Código dos Estados Unidos – Compilação e codificação, por assunto, das leis gerais e permanentes dos Estados Unidos da América.

Corelação *in vitro* – *in vivo* – Modelo matemático preditivo que descreve a relação entre uma propriedade *in vitro* (por exemplo, velocidade de dissolução) e uma resposta *in vivo* relevante (por exemplo, concentração plasmática ou quantidade absorvida).

Direito de referência – permissão de utilização de informação resultante de um determinado ensaio ou estudo, concedida a uma dada entidade por aquela que realizou ou para a qual foi realizado o ensaio ou estudo, e que inclui a permissão de acesso aos dados originais (*raw data*) se necessário.

Emendas – Proposta de alteração do texto de um projeto de lei pendente ou de outra medida, através da eliminação de alguma(s) parte(s), da inserção de outra(s), ou de ambas. As emendas têm que ser aprovadas pelo Senado antes de estas entrarem em vigor.

Estudos BD/BE (biodisponibilidade/bioequivalência) – Estudos desenvolvidos com o objetivo de avaliar se dois medicamentos que contêm a mesma substância ativa, quando administrados na mesma dose molar, produzem um perfil farmacocinético semelhante, dentro de limites aceitáveis. Os limites estabelecidos para os diferentes parâmetros farmacocinéticos avaliados pretendem assegurar um desempenho *in vivo* comparável entre os dois medicamentos.

Investigação e desenvolvimento – Processo sistemático que engloba conjunto de atividades desenvolvidas com o objetivo de obter um novo medicamento, e que se iniciam na descoberta de um novo fármaco e terminam na aprovação do medicamento final.

Medicamento de referência – medicamento inovador, que obteve aprovação para disponibilização no mercado, e que pode ser usado como referência para avaliação de outros medicamentos, como por exemplo, os medicamentos genéricos e medicamentos híbridos.

Medicamento genérico – medicamento com a mesma composição (qualitativa e quantitativa) em SA e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, e que provou ser bioequivalente a este a partir de estudos de biodisponibilidade.

Monografia OTC – representa um sistema regulamentar existente nos EUA para a comercialização de medicamentos não sujeitos a receita médica que não são abrangidos pelo processo NDA. Estas monografias fornecem as condições necessárias para alguns medicamentos OTC incluindo substâncias ativas, rotulagem e outros requisitos gerais. Este sistema regulamentar permite disponibilizar medicamentos OTC sem aprovação pré-comercialização pela FDA, ao contrário do que acontece com uma NDA.

Nova entidade química – Medicamento que contém uma nova substância ativa que ainda não foi previamente aprovada por uma autoridade regulamentar.

Over-the-Counter – Terminologia norte-americana para designar um medicamento não sujeito a receita médica. Estes medicamentos são regulados pela FDA através de um sistema que se designa por Otc Monographs (Monografias OTC).

Patente – Direito de propriedade intelectual concedido ao inventor de uma inovação, durante um determinado período de tempo, e que impede terceiros de produzir, usar, fornecer para venda ou vender essa mesma inovação, nesse período.

Plano de Investigação Pediátrica (Pediatric Investigational Plan) – Plano que tem por objetivo assegurar que são obtidos, através de estudos realizados em crianças, os dados necessários para suportar uma AIM de um medicamento que tenha indicação de utilização pediátrica.

Petição (Petition) – carta formal ao tribunal a requer uma ação legal específica.

Reposicionamento – processo utilizado para encontrar novas indicações terapêuticas para medicamentos existentes.

Requerente – Entidade responsável pela submissão de um pedido de AIM/ pedido de aprovação de um medicamento.

Rx – Terminologia norte-americana para designar os medicamentos sujeitos a receita médica.

Titular de AIM – Terminologia utilizada na UE. Empresa/ indústria para qual a autorização de introdução no mercado foi concedida. O titular de AIM é responsável por todos os aspetos do medicamento, incluindo a sua qualidade e a conformidade com as especificações definidas na AIM. Física e legalmente pode constituir uma entidade diferente da do requerente.

Anexo II – Medicamentos híbridos aprovados na UE após um parecer positivo do Committee for Medicinal Products for Human Use (CMHP), entre 2010 e 2015 [34-39].

Ano	Nº medicamentos híbridos	Nome	Substância ativa	Área terapêutica	Diferença para o MR	AIM (atual)
2010	2	<i>PecFent</i>	Fentanilo	Tratamento da dor em cancro avançado	V. Adm. (spray nasal vs administração oral)	Autorizado
		<i>Topotecan Hospira</i>	Topotecano	Tratamento do carcinoma do cérvix e do pulmão	FF (concentrado para solução injetável vs pó para solução injetável)	Autorizado
2011	1	<i>Methylthioninium chloride Proveblue</i>	Cloreto de metiltionina	Tratamento da metohemoglobinemia	Dosagem (5 mg/mL vs 1 mg/mL)	Autorizado
		<i>Capecitabine Accord</i>	Capecitabina	Tratamento do cancro do cólon, do cancro colorrectal metastático e do cancro gástrico	Dosagem (300 mg vs 150 mg e 500 mg)	Autorizado
2012	6	<i>Capecitabine medac</i>	Capecitabina	Tratamento do cancro do cólon	Dosagem (300 mg vs 150 mg e 500 mg)	Autorizado
		<i>Ecansya</i>	Capecitabina	Tratamento do cancro	Dosagem (300 mg vs 150 mg e 500 mg)	Autorizado
		<i>Sancuso</i>	Granisetrom	Prevenção de náuseas e vómitos	V. Adm. (sistema transdérmico vs via oral)	Autorizado
		<i>Zoledronic acid Hospira</i>	Ácido zoledrónico	Prevenção de complicações ósseas e tratamento de hipercalemia induzida por tumor	Dosagem (4 mg/ 5 mL vs 4 mg / 100 mL)	Autorizado
		<i>Zyclara</i>	Imiquimod	Tratamento de queratose actínica	Dosagem (3,75% vs 5%)	Autorizado
		<i>Pheburane</i>	Fenilbutirato de sódio	Tratamento de doenças do ciclo de ureia crónicas	Dosagem e formulação	Autorizado
2013	1	<i>BiResp Spiromax</i>	Budenosida/ formoterol	Tratamento da Asma e da DPOC	Dispositivo inalador	Autorizado
		<i>Budesonide/Formoterol Teva</i>	Budenosida/ formoterol	Tratamento da Asma e da DPOC	Dispositivo inalador	Autorizado
		<i>Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V.</i>	Budenosida/ formoterol	Tratamento da Asma	Dispositivo inalador	Autorizado
		<i>DuoResp Spiromax</i>	Budenosida	Tratamento da Asma e da DPOC	Dispositivo inalador	Autorizado
		<i>Envarsus</i>	Tacrolimus	Profilaxia da rejeição do transplante renal	Dosagem	Autorizado
		<i>Vantobra</i>	Tobramicina	Tratamento de infeção pulmonar crónica	Dosagem e dispositivo nebulizador	Autorizado
		<i>Vylaer Spiromax</i>	Budenosida/ formoterol	Tratamento da Asma e da DPOC	Dispositivo inalador	Autorizado
2014	7	<i>Aripiprazole Sandoz</i>	Aripiprazol	Tratamento da esquizofrenia e prevenção de desordens maníacas na doença bipolar	Dosagem	Autorizado
		<i>Neofordex</i>	Dexametasona	Tratamento sintomático do mieloma múltiplo	Dosagem	Autorizado
		<i>Pemetrexed Actavis</i>	Pemetrexedo	Tratamento do mesotelioma maligno e do cancro celular não pequeno do pulmão	FF (concentrado para solução injetável vs pó para solução injetável)	Autorizado
		<i>Raxone</i>	Idebenona	Tratamento da neuropatia hereditária de Leber	Dosagem	Autorizado
2015	5	<i>Zdviso</i>	Sufentanilo	Dor	FF/ V. Adm. (comprimido sublingual vs solução injetável)	Autorizado

V. Adm. = Via de administração

FF= Forma Farmacéutica