



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Elisa Resende da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacina rVSV-ZEBOV: Etapas para a sua introdução no mercado português” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, Dra. Márcia Ferreira e Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Elisa Resende da Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada " Vacina rVSV-ZEBOV: Etapas para a sua introdução no mercado português " referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Paula Aires, Dra. Márcia Ferreira e Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Elisa Resende da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014215876, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacina rVSV-ZEBOV: Etapas para a sua introdução no mercado português” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2019.

Elisa Resende da Silva

(Elisa Resende da Silva)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão, agradeço a presença, a compreensão, o incentivo e o amor. Em especial aos meus pais, obrigada pela educação, pela oportunidade de me formar na área que desejei, pelas experiências que vivenciámos e por me terem dado a liberdade de voar e conhecer outras realidades.

Aos meus tios, primos, padrinhos e restante família, pelo orgulho que sempre demonstraram e pela força transmitida para alcançar esta meta.

Ao André, agradeço todo o amor e preocupação, por me fazer ver que a calma se harmoniza com a perfeição. Obrigada pelas palavras de conforto, palavras de incentivo, pelo respeito, energia e alegria.

Aos amigos, agradeço a amizade, por me acompanharem ao longo deste percurso e por iluminarem até os dias mais cinzentos. Tantos momentos, tantas histórias, tantas saudades.

Aos amigos que sempre permaneceram, aos que apoiaram, agradeço por não termos cortado os laços e a amizade perdoar.

Às meninas com quem vivi, obrigada por me fazerem crescer e me permitirem ajudarem a crescer. Ficam na memória os convívios, as conversas eternas.

Um agradecimento especial à amiga, que foi, sem dúvida, a parceira da minha etapa académica e que alinhou e esteve presente em todas as aventuras. Obrigada por tudo, nos bons e maus momentos.

À Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro pelo entusiasmo partilhado e pela ajuda na realização desta monografia que simboliza a conclusão deste ciclo.

A todos os professores e colegas com que me cruzei, pelos conhecimentos e valores transmitidos.

A toda a equipa da Farmácia do Bairro e da Basepoint Consulting Services agradeço todos os ensinamentos, aprendizagens e por me mostrarem o quão gratificante é ser farmacêutico.

This work was financed by the European Regional Development Fund (ERDF), through the COMPETE 2020 - Operational Programme for Competitiveness and Internationalization and Portuguese national funds via FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., under project POCI-01-0145-FEDER-030331 and the strategic projects POCI-01-0145-FEDER-007440 (UID/NEU/04539/2019).

Índice

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Índice de Abreviaturas e Siglas	9
Introdução	10
Farmácia do Bairro	11
Análise SWOT	12
Dimensão Interna	12
Pontos Fortes.....	12
♦ Integração e Relacionamento com a equipa	12
♦ Ética, Integridade e Responsabilidade.....	12
♦ Organização	12
♦ Sistema <i>Sifarma 2000</i> [®]	13
Pontos Fracos.....	13
♦ Insegurança inicial	13
♦ Aconselhamento de Preparações de Uso Veterinário.....	13
♦ Aconselhamento de certos produtos	14
♦ Relação nomes comerciais/Designação Comum Internacional e posologia.....	14
Dimensão Externa.....	14
Oportunidades	14
♦ Formação contínua.....	14
♦ Preparação de manipulados/ Preparações extemporâneas	14
♦ Contacto com diferentes tipos de prescrições.....	15
♦ Valorização da profissão farmacêutica	15
Ameaças	15
♦ Clientes fidelizados	15
♦ Rutura nacional de <i>stock</i>	16
♦ Tecnologia	16
♦ Frequência do estágio	16
Casos Práticos	17
Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas.....	18

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

Índice de Abreviaturas e Siglas	20
Introdução.....	21
Análise SWOT	23
Dimensão Interna.....	23

Pontos Fortes.....	23
♦ Integração e Relacionamento com a equipa	23
♦ Capacidade de reter informação a aplicar posteriormente	23
♦ Autonomia e responsabilidade.....	23
♦ Capacidade de recolher informação científica	24
Ponto Fracos	24
♦ Avaliação de rotulagem	24
♦ Sustentação de prova relativa a alegações	24
Dimensão Externa.....	25
Oportunidades.....	25
♦ Formação inicial.....	25
♦ Plano de estágio	25
♦ Acompanhamento de reuniões com clientes	26
♦ Importância da qualidade no trabalho	26
♦ Frequência do estágio	26
Ameaças	27
♦ Formação focada nos Medicamentos de Uso Humano.....	27
♦ Escassez de literatura/informação.....	27
♦ Estágio direcionado apenas para produtos cosméticos	27
Conclusão.....	28
Referências Bibliográficas.....	28

MONOGRAFIA

“Vacina rVSV-ZEBOV: Etapas para a sua introdução no mercado português”

Índice de Abreviaturas e Siglas	30
Resumo	31
Abstract	32
Introdução.....	33
Qual o procedimento mais adequado para obtenção de AIM?.....	36
Documento Técnico Comum.....	37
Módulo I	37
Documentos de Informação do Produto.....	38
♦ Resumo das Características do Medicamento	38
♦ Folheto Informativo.....	40
♦ Rotulagem.....	41
♦ <i>Mock-up</i> e espécime.....	42
Pedidos adicionais	42

Relatório de avaliação do impacto ambiental	43
Farmacovigilância.....	45
Módulo 2	45
Módulo 3	46
Substância ativa	47
Produção	48
Controlo do produto final	48
Estabilidade	49
Módulo 4	51
Farmacologia.....	52
Farmacocinética	52
Toxicologia	52
Segurança dos aditivos	54
Módulo 5	54
Imunogenicidade.....	54
Eficácia.....	56
Segurança	57
Jornada de um medicamento autorizado centralmente.....	59
Avaliação do medicamento	59
Discussão a nível nacional para estabelecer condições de acesso e custos.....	60
Conclusão.....	61
Referências Bibliográficas	62

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia do Bairro

Coimbra

Índice de Abreviaturas e Siglas

DCI: Designação Comum Internacional

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PUV: Preparações de Uso Veterinário

PVP: Preço de Venda ao Público

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

No exercício da sua profissão, o farmacêutico, no âmbito da Farmácia Comunitária, deve prestar um serviço de interesse público que promova a saúde e bem-estar da população e combata a doença. Nesse sentido, é da sua competência promover a qualidade, eficácia e segurança do tratamento de cada doente e, para esse efeito, é-lhe exigida formação técnica e científica, sendo fundamental a constante atualização de conhecimentos ⁽¹⁾.

O farmacêutico comunitário é capaz de agir num espetro de atividades amplo, a destacar: a capacidade de preparar medicamentos manipulados, adquirir, armazenar, dispensar e administrar medicamentos e produtos de saúde, bem como administrar vacinas e medicamentos injetáveis. Adicionalmente, tem a possibilidade de atuar em áreas que promovem a Saúde Pública e Educação para a Saúde, nomeadamente, através da promoção de estilos de vida mais saudáveis e assumindo uma atitude preventiva face a comportamentos de risco e doença, sem esquecer a componente ambiental, nomeadamente os programas de reciclagem e gestão de resíduos. Noutra vertente, pode determinar parâmetros bioquímicos e fisiológicos, identificando pessoas em risco e, se necessário, referenciar para cuidados médicos especializados. O farmacêutico tem também um papel importante em colaboração com as autoridades do medicamento, na área da Farmacovigilância, na identificação dos riscos clínicos e não clínicos mais frequentes na farmácia comunitária. Ademais, apresenta responsabilidade sobre questões económico-financeiras, por exemplo, através da promoção da utilização de medicamentos genéricos que facilitam, à partida, a adesão à terapêutica por parte dos mais carenciados e, indiretamente, determinam o acesso à inovação, por permitir ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) uma redução nas despesas na área da saúde ⁽²⁾.

Assim, a Farmácia Comunitária é um espaço de prestação de cuidados de saúde, o qual os utentes devem frequentar, não só para se aprovisionarem de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, mas também, para poderem esclarecer as suas dúvidas e receios face às terapêuticas instituídas. Tudo isto conduz a um uso racional e responsável do medicamento, resultando na superioridade do benefício do seu uso em relação ao risco.

Para um bom desempenho das suas funções, o farmacêutico deve reger-se por uma conduta que siga, entre outros, os princípios de competência, responsabilidade, sigilo profissional e autonomia ⁽¹⁾.

O estágio em Farmácia Comunitária tem caráter obrigatório para efeitos de conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e é realizado no último ano de curso. É este período de tempo que permite a sua preparação para o mercado de trabalho, pela aplicabilidade de conhecimentos teóricos em situações reais, que exigem, concomitantemente, capacidade de comunicação e promovem o desenvolvimento da segurança, autonomia e capacidade de resolução de problemas.

Farmácia do Bairro

Tive a oportunidade de estagiar num local que foi de encontro ao que idealizei. O meu estágio foi realizado na Farmácia do Bairro, localizada no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Teve início no dia 9 de janeiro de 2019 e conclusão a 29 de abril de 2019.

Esta farmácia é frequentada por utentes habituais, o que proporciona um atendimento de proximidade. Apesar de ser frequentada, na sua grande maioria, por adultos e idosos locais, uma vez que está integrada numa zona habitacional, é também frequentada por jovens, devido à proximidade de locais de ensino, que procuram, essencialmente, o entendimento do farmacêutico para resolução de afeções menores.

Este estabelecimento faz parte de um grupo de farmácias, o que proporciona o acesso aos mais diversos produtos medicamentosos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, entre outros.

Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise e serviu de suporte à reflexão sobre o meu desempenho no estágio. Esta reflexão é importante no sentido de representar as necessidades que enfrento para me tornar numa melhor profissional, com a expectativa de, ao longo da minha vida profissional, os pontos fortes ganhem contínuo destaque sobre os pontos fracos. Contudo, reconhecer os pontos fracos, é um ponto de partida para serem trabalhados e melhorados. Não obstante, o ambiente externo, que eu não posso controlar, pode ter impacto no meu desempenho. Assim, é importante aproveitar as oportunidades e desenvolver mecanismos de defesa contra as ameaças.

Dimensão Interna

Pontos Fortes

- ◆ Integração e Relacionamento com a equipa

A equipa da Farmácia do Bairro é dinâmica e profissional, formada por 4 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia com diferentes faixas etárias, o que facilitou, simultaneamente, a minha integração e aquisição de conhecimentos. O facto de me sentir integrada permitiu que me sentisse mais confiante com as atividades que realizei, ou para esclarecer qualquer tipo de dúvida.

- ◆ Ética, Integridade e Responsabilidade

Ao longo do estágio realizei todas as tarefas com sentido de responsabilidade por reconhecer as possíveis consequências negativas para o utente se fossem cometidos erros. Em simultâneo, adotei uma conduta ética sem descurar a componente humana, reconhecendo e criando empatia com as dificuldades e os desafios dos utentes.

- ◆ Organização

A Farmácia do Bairro condiciona os MSRM separando-os por forma farmacêutica e por original/genérico. É importante armazenar os medicamentos em boas condições, com atenção à temperatura e humidade do local e deve ser seguida a regra do *first in, first out*, para garantir que os produtos vendidos em primeiro lugar são os que apresentem menor prazo de validade. Pelo facto de ser organizada e seguir a regra anteriormente mencionada, por um

lado, recolhi medicamentos com prazo de validade ultrapassado ou bastante curto que poderiam pôr a segurança dos utentes em risco. Por outro, as listas de gestão de prazos de validade e a arrumação de expositores, gôndolas, entre outros, permitiu-me descobrir e estudar vários produtos de saúde e bem-estar, que ao longo do tempo, foi permitindo o refinamento do meu aconselhamento relativo aos produtos de venda livre.

- ◆ Sistema *Sifarma 2000*[®]

O facto de ter tido contacto prévio ao estágio curricular com o *Sifarma 2000*[®] foi útil no sentido de facilitar a minha independência e uma postura mais calma, uma vez que senti a capacidade de realizar um atendimento mais rápido. O *Sifarma 2000*[®] é um sistema de informação de gestão e organização que permite realizar encomendas, gerir *stocks*, faturação, receituário, auxiliar no atendimento, entre outros. Também testemunhei o impacto da criação de fichas de utentes na fidelização dos mesmos, permitindo um atendimento mais personalizado e que vá de encontro às suas preferências.

Pontos Fracos

- ◆ Insegurança inicial

As primeiras semanas de estágio foram importantes para me ambientar ao quotidiano da farmácia e observar e reter técnicas de aconselhamento, não obstante existiram momentos de insegurança, sobretudo pelo facto de os erros poderem culminar em riscos para os utentes. Apesar de ao longo do período de estágio me ter começado a sentir mais confortável na área do aconselhamento, terminei com a consciência de que é necessário fazer um esforço ativo para estudar novos princípios ativos e produtos, para que esta prática seja mais eficiente, atual e ao mesmo tempo com assertividade.

- ◆ Aconselhamento de Preparações de Uso Veterinário

Ao longo de todo o estágio, a área veterinária foi sempre aquela em que me senti mais insegura e inexperiente, pelo reduzido conteúdo abordado ao longo da formação académica, pouco investimento em formações internas e externas nesta área e pela falta de prática de aplicação destes conhecimentos em contextos concretos. Apesar da farmácia do Bairro ser procurada devido à diversidade de PUV que possui, senti e terminei o estágio com dificuldades em aconselhar este tipo de produtos.

- ◆ Aconselhamento de certos produtos

Excluindo a área que mencionei previamente, outras foram as áreas em que senti alguma dificuldade inicialmente, por exemplo, puericultura, colírios, produtos cosméticos, mas que foi desvanecendo com a participação em formações e entusiasmo pelas temáticas. Estas áreas são indispensáveis na gestão de uma farmácia e o tipo de aconselhamento que o utente obtém é fundamental para a decisão de compra.

- ◆ Relação nomes comerciais/Designação Comum Internacional e posologia

Desde o primeiro dia de estágio e antes de passar para o atendimento tentei familiarizar-me com os nomes comerciais, seja pelo facto de grande parte do receituário ser eletrónico e prescrito por DCI, ou por muitos utentes continuarem a pedir os medicamentos pelos nomes comerciais, quando já optaram pelos genéricos. Ainda assim, a principal dificuldade recaiu na posologia e, para contorná-la, tive o cuidado de consultar os Resumos das Características dos Medicamentos e outras instruções de uso, além de esclarecer dúvidas com a equipa da farmácia.

Dimensão Externa

Oportunidades

- ◆ Formação contínua

Durante o período de estágio tive a possibilidade de assistir a várias formações, dentro e fora da farmácia e em plataformas *online*, que apresentaram sobretudo conteúdos de dermocosmética e MNSRM. As formações contribuíram para expandir os meus conhecimentos nas áreas abordadas e, simultaneamente, a aprender a abordar o utente para responder da forma mais adequada às suas necessidades.

- ◆ Preparação de manipulados/ Preparações extemporâneas

A farmácia onde estagiei dispõe de um laboratório que permite a preparação de medicamentos manipulados, sendo que no estágio tive a oportunidade de participar na sua elaboração, segundo as Boas Práticas de Preparação de Manipulados. Entre as várias tarefas que eu realizei enumera-se o registo de todos os dados numa ficha de preparação, o papel ativo na sua elaboração e o cálculo do PVP (que tem por base os valores dos honorários de preparação, matérias-primas e materiais de embalagem).

Adicionalmente tive a oportunidade de realizar preparações extemporâneas, destacando os antibióticos destinados ao uso pediátrico, feitas no ato de dispensa do medicamento devido à sua baixa estabilidade.

- ◆ Contacto com diferentes tipos de prescrições

Durante o estágio vários foram os momentos em que contactei com os três tipos de prescrição possíveis: Prescrição Manual, Prescrição Eletrónica Materializada e Prescrição Eletrónica Desmaterializada, sendo as últimas as mais frequentes. A Prescrição Manual é a que está mais sujeita a erros e que consome maior tempo no atendimento, uma vez que vários fatores têm que ser conferidos. Pelo contrário, as prescrições eletrónicas são as que apresentam mais vantagens, seja pela oportunidade de o utente levar os medicamentos consoante as suas necessidades, que permite, conseqüentemente, um maior controlo das condições de armazenamento, seja por evitar desentendimentos que possam colocar em risco o utente.

- ◆ Valorização da profissão farmacêutica

Apesar de muitas vezes a população frequentar a farmácia com um autodiagnóstico, é através do diálogo com o farmacêutico e da dispensa ativa que se podem solucionar afeções menores, mas também evitar riscos acrescidos, por esclarecer dúvidas perante a pesquisa de informações erradas e descontextualizadas. Foi notável a valorização do farmacêutico na Farmácia do Bairro, quer pela fácil aceitação dos utentes no direcionamento para solucionar afeções menores, quer na procura do farmacêutico para tirar dúvidas sobre a medicação prescrita. Destaco, por último, os utentes que, apesar de terem conhecimento de determinados produtos de saúde e bem-estar se encontrarem a preços mais acessíveis noutros locais de venda, preferem obter um aconselhamento e mesmo escutar a opinião do farmacêutico, sempre com a premissa de que a decisão do utente prevalece e deve ser respeitada.

Ameaças

- ◆ Clientes fidelizados

Apesar de ser muito gratificante sentir o apressamento dos utentes pelo farmacêutico, para mim, enquanto estagiária, senti, por vezes, na maioria em relação a clientes fidelizados, que não queriam ser atendidos por mim, porque não fazia parte da equipa com que estavam

familiarizados. Graças ao estímulo da equipa para contrariar essa tendência, alguns desses utentes ao longo do tempo começaram a aceitar que eu realizasse o atendimento.

◆ Rutura nacional de *stock*

Durante o estágio testemunhei a falta de vários medicamentos no *stock* e a preocupação que é provocada na população, pelo possível impedimento de continuar a fazer a sua medicação crónica. Este fator gera stress no atendimento, uma vez que nem sempre os utentes entendem que é uma situação que transcende a farmácia e que não pode ser resolvida, mesmo existindo empenho e vontade. Para contrariar uma possível saída de utentes para outras farmácias, a equipa tentou sempre solucionar os impasses, contactando constantemente os distribuidores e laboratórios, através das farmácias do grupo, ou em último caso, contactando diretamente farmácias nos arredores e orientando os utentes, que no fim se revelavam satisfeitos com o cuidado recebido.

◆ Tecnologia

Cada vez mais são as farmácias que implementam o robô, que é um sistema automático para armazenar e dispensar medicamentos, que além de diminuir o tempo despendido em cada atendimento, diminui os erros, por exemplo, de *stock* e prazos de validade. Sabendo que esta é uma prática em expansão, o facto de não conhecer esta realidade deixa-me insegura face ao mercado de trabalho.

◆ Frequência do estágio

O período de estágio foi suficiente para contactar com as diversas funções a desempenhar numa farmácia, contudo penso que um período mais alargado seria benéfico. O início do estágio foi essencial na adaptação à realidade da farmácia comunitária e familiarização com as funções a desempenhar, mas ao longo do tempo adquiri conhecimentos úteis para a realização de atendimentos e outras tarefas e melhorei a minha capacidade de comunicação. Contudo, foi quando me comecei a sentir mais confiante nas atividades desempenhadas que terminou o estágio, o que condicionou a consolidação do meu crescimento. Dessa maneira, penso que um período mais alargado seria fundamental para a consolidação das competências adquiridas.

Casos Práticos

1. Utente do sexo feminino com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia e solicita medicamento para obstipação.

A utente solicitou medicamento para obstipação, uma vez que não defecava há 3 dias. No decorrer do atendimento, foram descartados sintomas de alarme ou causas secundárias, como dores abdominais, náuseas ou vômitos, presença de sangue nas fezes ou febre. Negou outros problemas de saúde, toma de outros medicamentos que pudessem estar na origem dos sintomas ou toma de outros medicamentos sem alívio dos sintomas. Recomendei a toma de um laxante expansor de volume, mas a utente mostrou-se reticente quanto ao modo de utilização por se tratarem de grânulos. Face a este impasse, foi proposto como alternativa um laxante osmótico, neste caso a lactulose, tendo sido mencionada a ação gradual do medicamento. Foi recomendada a toma de 1 a 2 saquetas à noite, com o objetivo de promover uma defecação matinal. Em simultâneo, aconselhei a adoção de medidas não farmacológicas, como o aumento da ingestão de fibras, por exemplo de frutas e vegetais e alertei para a importância de ingerir água. Por fim, mencionei que, se ao fim de uma semana não ocorresse alívios dos sintomas, deveria dirigir-se a uma consulta médica.

2. Utente do sexo feminino com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia à procura de solução para calo no pé.

A utente apresentou o seu problema, um calo num dedo do pé e solicitou algo para a sua remoção. Após algumas questões, ficou esclarecido que a senhora não era diabética e que pretendia remover o calo por razões estéticas, apesar de sentir um certo desconforto com determinado calçado. Sugeri a utilização de pensos com ácido salicílico, que apresentam ação queratolítica e a utente prontamente aceitou, uma vez que já tinha tido uma boa experiência com um produto semelhante. A utente foi alertada para não colocar sobre pele irritada ou infetada e restringir o máximo possível à área do calo, evitando a pele que o rodeava. Cada penso podia permanecer colocado até que descolasse de forma natural, num período máximo de 48h, e o tratamento deveria ser continuado até cicatrização completa.

Conclusão

Ao longo do estágio testemunhei o papel do farmacêutico na prestação de serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva como terapêutica, além de ter sentido a consideração que os utentes têm pelo profissional de saúde, procurando o seu aconselhamento para esclarecer dúvidas ou procurar soluções para os seus problemas de saúde. Assim, o farmacêutico é um profissional de saúde que transmite para a população um sentimento de confiança, segurança e instrução.

A análise SWOT foi importante para refletir sobre o meu desempenho no estágio, equacionando os meus pontos fortes e fracos, bem como avaliar o impacto da dimensão externa na minha prestação enquanto estagiária e futura farmacêutica. O estágio foi uma preparação para o mercado de trabalho e revelou os aspetos que devo trabalhar para progredir enquanto profissional e corroborou a necessidade da formação técnica e científica ser constantemente atualizada, para que novas aptidões e competências sejam desenvolvidas e garantir que os utentes retirem o maior benefício dos medicamentos/produtos utilizados.

Referências Bibliográficas

- 1- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998) 1-9.
- 2- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Competências Farmacêuticas Farmácia Comunitária**. [Acedido a 24 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/fc_975194071595bc9d3b6579.pdf

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

Basepoint Consulting Services

Coimbra

Índice de Abreviaturas e Siglas

CE: Comissão Europeia

CIR: *Cosmetic Ingredient Review*

CPNP: *Cosmetic Products Notification Portal*

ECHA: *European Chemicals Agency*

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIF: Ficheiro de Informações sobre o Produto

RAS: Relatório de Avaliação de Segurança

REACH: *Registration, Evaluation and Authorization of Chemical Substances*

SCCS: *Scientific Committee On Consumer Safety*

SWOT: *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UE: União Europeia

Introdução

A Basepoint Consulting Services é uma microempresa, fundada em 2015, que presta serviços de consultoria na área dos assuntos regulamentares. Trabalha com produtos cosméticos, biocidas, suplementos alimentares, dispositivos médicos e com o REACH (*Registration, Evaluation and Authorization of Chemical Substances*), isto é, o registo, avaliação e autorização de substâncias químicas e o regulamento CLP, relativo à classificação, embalagem e rotulagem de substâncias ou misturas ⁽¹⁾.

Apesar das várias áreas de atuação, ao longo do meu período de estágio lidei apenas com a área dos cosméticos, o que me permitiu conhecer melhor as necessidades deste mercado.

Em primeiro lugar, importa entender em que consiste um produto cosmético e a sua definição legal é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” ⁽²⁾. Assim, todos os produtos para uso externo que não se enquadrem numa destas funções ou uso interno ficam excluídos da legislação aplicável aos produtos cosméticos.

Em Portugal, é obrigatório seguir o Regulamento (CE) N.º 1223/2009, de 30 de novembro e o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. De facto, o mercado dos cosméticos é europeu e o Regulamento pré-mencionado garante que os requisitos jurídicos são aplicados em todos os países da Comunidade Europeia (CE) ao mesmo tempo. Contudo, o regulamento não invalida o Decreto-Lei apresentado, pelo que os requisitos jurídicos têm que ser cumpridos cumulativamente ⁽³⁾. Entre as exigências, é possível mencionar a nomeação de uma Pessoa Responsável, de um Técnico Responsável, o cumprimento de Boas Práticas de Fabrico e Boas Práticas de Distribuição, a elaboração de um Ficheiro de Informações sobre o Produto (PIF) que integra informações sobre a identificação, qualidade, segurança e alegados efeitos e o Relatório de Avaliação de Segurança (RAS) do produto cosmético ^{(4) (5)}. A Pessoa Responsável é uma entidade sediada na União Europeia (UE) e que apresenta responsabilidades sobre o produto cosmético, nomeadamente, a sua segurança ⁽⁵⁾. O Técnico Responsável, imposto no Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, é um técnico qualificado que, em conjunto com os fabricantes e com os responsáveis pela colocação do produto no mercado,

assume, de forma solidária, o cumprimento do disposto no Decreto-Lei ⁽⁴⁾. O RAS contém 2 partes A e B, sendo que na parte A é compilada toda a informação recolhida sobre a segurança do produto cosmético e na parte B é realizada a avaliação de segurança. Este relatório é elaborado pelo avaliador de segurança, cujas qualificações devem ser apresentadas. A disponibilização do produto no mercado exige que sejam cumpridos também requisitos relativos à rotulagem e que seja feita a sua notificação no *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP), um portal onde são notificados todos os produtos que estão no mercado europeu ⁽⁵⁾.

Deste modo, ao Técnico Responsável e Avaliador de segurança são exigidas qualificações que têm que ir de encontro ao disposto na legislação. O Técnico Responsável deve possuir, entre outras qualificações, a “Licenciatura ou bacharelato em Ciências Farmacêuticas, Química, Biologia, Medicina ou Engenharia Química, obtidos em universidade portuguesa ou de outro Estado membro” ⁽⁴⁾. Relativamente ao Avaliador de segurança: “A avaliação da segurança dos produtos cosméticos, tal como estabelecida na parte B do anexo I, deve ser efetuada por uma pessoa que possua um diploma ou outra prova formal de habilitações adquiridas com a conclusão de um curso universitário teórico e prático, em farmácia, toxicologia, medicina ou disciplina semelhante, ou de um curso reconhecido como equivalente por um Estado-Membro” ⁽⁵⁾.

A finalidade desta abordagem é demonstrar a adequação da profissão farmacêutica na prestação de consultoria na área dos cosméticos, tendo em conta o reconhecimento da suficiência das suas competências técnicas e científicas para desempenhar essas funções. Assim, foi gratificante poder estagiar numa área em crescimento, na qual tive o privilégio de testemunhar o papel do farmacêutico.

Ao longo do período de estágio, decorrido entre o dia 2 de maio e o dia 31 de julho de 2019, foi-me permitido adquirir competências novas, bem como conhecimentos de uma área que não é abordada no plano de estudos, a área regulamentar aplicável a cosméticos, além de me ter sido dada a oportunidade de explorar uma saída profissional diferente.

Como intenção final deste relatório, a reflexão sobre esta experiência e o meu desempenho é descrita na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise e foi útil na minha reflexão sobre o meu desempenho no estágio através da oposição entre os pontos fortes e fracos, com a expectativa que os fortes superem os fracos. Esta perspetiva permite a representação das necessidades que enfrento para que as minhas competências como profissional evoluam ao longo do tempo. Apesar do meu desempenho ser, maioritariamente, condicionado por mim, há fatores externos que devem ser equacionados como oportunidades ou ameaças.

Dimensão Interna

Pontos Fortes

- ◆ **Integração e Relacionamento com a equipa**

A equipa da Basepoint Consulting Services é jovem, dinâmica e trabalha num modelo de cooperação em que muitas das decisões são discutidas e tomadas em grupo, o que facilitou a minha integração. O facto de me sentir integrada na equipa permitiu-me esclarecer dúvidas, sem receios, e, ao mesmo tempo, expressar a minha opinião em relação a determinados tópicos.

- ◆ **Capacidade de reter informação a aplicar posteriormente**

A maioria dos trabalhos com que me deparei ao longo do estágio exigiram conhecimentos que me foram transmitidos na primeira semana de estágio. Ao longo do tempo, senti que fui capaz de relacionar a informação que me foi transmitida e aplicá-la a situações concretas, o que me permitiu atingir a solução para os desafios que me foram colocados.

- ◆ **Autonomia e responsabilidade**

Terminado o período de adaptação, em que me foram transmitidas as competências básicas para trabalhar na área dos produtos cosméticos, tive o privilégio de trabalhar num espaço que me foi destinado, com acesso a um computador, para que pudesse realizar de forma autónoma as tarefas que me foram propostas. Mais do que realizar os trabalhos que me foram atribuídos, considerei fundamental encará-los com seriedade e responsabilidade.

- ◆ Capacidade de recolher informação científica

A base da consultoria relativa a produtos cosméticos, relaciona-se, principalmente, com a avaliação da segurança do produto para o consumidor decorrente da sua utilização. Esta avaliação é fundamentada com informação científica recolhida de determinadas plataformas, nomeadamente, do *Scientific Committee On Consumer Safety (SCCS)*, *Cosmetic Ingredient Review (CIR)*, *European Chemicals Agency (ECHA)*, entre outras. A utilização destas plataformas é bastante intuitiva, pelo que o principal desafio é a análise dos dados e literatura relevantes para um caso em particular. Apesar de grande parte da informação analisada estar escrita em inglês, tive relativa facilidade em recolher as informações pertinentes.

Ponto Fracos

- ◆ Avaliação de rotulagem

Os rótulos de produtos cosméticos devem estar em conformidade com a legislação aplicável. Fazem parte dos elementos obrigatórios: nome e morada da pessoa responsável, país de origem (se fora da UE), conteúdo nominal no momento do acondicionamento, data de durabilidade mínima ou período após abertura, precauções especiais de utilização, número de lote ou referência, função do produto cosmético, lista de ingredientes, instruções de uso, reivindicações sobre o produto, requisitos linguísticos e ponto verde ⁽⁵⁾.

Embora tenha uma noção básica dos elementos obrigatórios e suas aplicações ou exceções, e ter sido confrontada com situações treino, ao longo do estágio acabei por não voltar a fazer avaliações de rotulagem. Esta é uma tarefa que exige total concentração, uma vez que pequenos enganos podem resultar na reprovação do rótulo. Passo a mencionar, por exemplo, o facto de a data de durabilidade mínima ter que ser indicada com a seguinte expressão “A utilizar de preferência antes do final de...” e que a expressão “A utilizar antes de...” não é aceitável ⁽⁵⁾. A expressão obrigatória é mencionada no Regulamento (CE) N.º 1223/2009, de 30 de novembro, ao passo que o exemplo dado foi testemunhado em rótulos a serem avaliados. Ainda que à primeira vista as expressões pareçam idênticas e tenham o mesmo significado, do ponto de vista legal uma é aceitável e a outra não, como tal, a avaliação de rotulagem deve ser feita com calma e atenção aos detalhes.

- ◆ Sustentação de prova relativa a alegações

As alegações têm como finalidade comunicar as características e/ou funções e/ou qualidades dos produtos cosméticos, contudo a legislação aplicável indica que não é permitido

a utilização de mensagens, na forma de textos, imagens, sinais ou outros, que mencionem características ou funções que não detêm. As alegações devem estar de acordo com os critérios fundamentais: veracidade, sustentação de prova, honestidade, imparcialidade e, acima de tudo, devem garantir a tomada de decisão informada ⁽⁵⁾.

A fundamentação das alegações foi outra das tarefas onde senti maior dificuldade que residiu no facto de existirem critérios a ser respeitados, mas a avaliação do seu cumprimento ser determinada pela interpretação do avaliador de segurança. Para mim, o maior desafio relacionou-se com a apresentação de provas verificáveis. A sustentação de prova baseia-se, principalmente, nas funções dos ingredientes e na capacidade de as entender e relacionar, nas possíveis interações, exigindo também, muitas vezes, a pesquisa em diversas fontes de informação.

Dimensão Externa

Oportunidades

◆ Formação inicial

Na primeira semana de estágio, em consequência de a empresa conhecer o plano de estudos do curso, foi-me dada uma formação inicial que suportasse a minha prestação ao longo do estágio. Considero que a posição da empresa facilitou o meu enquadramento na área de atuação de produtos cosméticos, uma vez que, além de me terem transmitido conhecimentos sobre o trabalho a realizar, apresentaram a base legal do mesmo. Por conseguinte, esta formação inicial permitiu familiarizar-me com esta área e, ao mesmo tempo, construiu o meu espírito crítico, uma vez que as competências que fui adquirindo se montaram na base jurídica dos cosméticos.

◆ Plano de estágio

Considero que a Basepoint Consulting Services toma uma atitude responsável na aceitação de estagiários. As primeiras tarefas que realizei eram frações de um trabalho mais complexo, o que me permitiu ir ganhando confiança ao longo do tempo. Posteriormente, a empresa permitiu que eu me envolvesse em tarefas maiores, as quais realizei com segurança. Deste modo, penso que a empresa planeou o meu estágio de forma a que eu pudesse tirar o

maior proveito na aquisição de competências, assente na segurança e confiança no trabalho que realizei.

- ◆ Acompanhamento de reuniões com clientes

Ao longo do período de estágio, foi-me dada a oportunidade de assistir a reuniões com clientes, sempre que estas se realizaram no escritório da empresa. Este contacto foi uma mais valia, uma vez que me permitiu perceber como interpretar e satisfazer as necessidades das empresas. O primeiro passo para solucionar os problemas nas empresas foi a sua identificação em conjunto com os clientes. A participação nas reuniões, permitiu-me observar o modo de abordar os clientes e, no fundo, as perguntas a colocar, para perceber a sua situação. Posto isso, eram apresentadas as soluções de forma sintetizada, o que também me permitiu perceber a sucessão de etapas que um produto cosmético enfrenta desde a sua idealização até à entrada no mercado.

- ◆ Importância da qualidade no trabalho

A empresa onde estagiei zela pela qualidade no trabalho da sua equipa e esta ideologia foi, por conseguinte, expandida a mim. Todos os dias a equipa fazia uma pausa à mesma hora, que me permitiu criar laços com os colaboradores da empresa. Ademais, a pausa foi não só encarada como um momento de convívio entre os colegas de trabalho, mas também com o intuito de descanso da postura e alívio do desconforto ocular, que frequentemente surge como resultado de todo o trabalho ser realizado com recurso ao computador. Além disso, a pausa permitia restabelecer a concentração e a capacidade de trabalho.

- ◆ Frequência do estágio

Tive a oportunidade de estagiar na área de Assuntos Regulamentares por um período de 3 meses, que considero que foi razoável. Tal como já foi mencionado, a minha prestação incidiu nos produtos cosméticos e penso que o período de estágio me permitiu adquirir e consolidar conhecimentos desta área de atuação. Ademais, foram-me apresentadas as ferramentas que me poderiam auxiliar no futuro na resolução de desafios deste âmbito. Assim, considerando as competências que adquiri e a autonomia no final do estágio, um período de 3 meses foi adequado.

Ameaças

- ◆ Formação focada nos Medicamentos de Uso Humano

O plano de estudos do MICEF, integra uma unidade curricular relativa a assuntos regulamentares que se foca apenas nos medicamentos de uso humano. Tendo em conta que a empresa onde estagiei trabalhava com vários tipos de produtos, exceto medicamentos, tive receio que a minha prestação fosse desvalorizada pela falta inicial de competências ou familiarização com a área. O meu receio foi minimizado, pela empatia inicial que senti, sobretudo pelo facto de a empresa estar ocorrente do plano de estudos.

- ◆ Escassez de literatura/informação

O principal propósito da legislação aplicável a produtos cosméticos é garantir a segurança do utilizador no decorrer da utilização de produtos cosméticos, pelo que a elaboração do relatório de avaliação de segurança é muito importante. A avaliação de segurança é realizada, fundamentalmente, com base na literatura, nomeadamente, no perfil toxicológico e outros dados de segurança, sobretudo retirados dos relatórios de avaliação de segurança da responsabilidade de painéis de peritos. Contudo, nem sempre a avaliação de segurança de certos ingredientes foi previamente avaliada pelos painéis de peritos mais reconhecidos, o que implica muito tempo despendido na procura e leitura de fontes de informação. Nesse seguimento, por vezes surgiam sentimentos de incapacidade e desmotivação, ainda que de forma transitória.

- ◆ Estágio direccionado apenas para produtos cosméticos

Apesar da Basepoint Consulting Services ser uma empresa que atua em diversos domínios, tal como já mencionei, o meu estágio focou-se nos produtos cosméticos. Gostava de ter tido contacto com as outras áreas das empresas, pois penso que seria importante para o meu futuro profissional adquirir algumas aptidões nesses ramos. Ainda assim, o facto de ter trabalhado apenas com produtos cosméticos permitiu-me aprofundar mais os conhecimentos nessa área.

Conclusão

Ao profissional farmacêutico são reconhecidas competências técnicas e científicas que lhe permite desempenhar funções em diferentes áreas da saúde. A área regulamentar integra esse leque de oportunidades, sendo que, no que se refere diretamente aos produtos cosméticos, as qualificações do farmacêutico são reconhecidas como suficientes para trabalhar nesse domínio.

Apesar de ao longo do curso não ser possível abordar e adquirir competências que satisfaçam todas as saídas profissionais, é possível estagiar em diferentes áreas que suscitem interesse e verificar se as expectativas correspondem à realidade do mercado de trabalho. Eu optei por estagiar na área dos assuntos regulamentares e terminei com um sentimento de satisfação, quer pelo facto de ter experienciado uma área diferente, quer pelas competências que adquiri, que penso serem uma mais-valia para o meu currículo e futuro profissional.

Referências Bibliográficas

- 1- BASEPOINT CONSULTING SERVICES. - **Serviços**. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://bpcs.pt/#_servicos
- 2- INFARMED - **Cosméticos**. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
- 3- INFARMED - **Colocação no mercado**. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/colocacao-no-mercado>
- 4- Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro do Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série, N.º 185 (2008). [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/452163>
- 5- Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. Jornal Oficial da União Europeia. [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=PT>

MONOGRAFIA

“Vacina rVSV-ZEBOV: Etapas para a sua introdução no mercado português”

Índice de Abreviaturas e Siglas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

CE: Comissão Europeia

CHMP: Comité dos Medicamentos de Uso Humano

CTD: Documento técnico comum

DVE: Doença por Vírus Ébola

eCTD: Documento Técnico Comum eletrónico

EM: Estados Membros

EMA: Agência Europeia de Medicamento

FE: Farmacopeia Europeia

GP: Glicoproteínas

HTA: *Health Technology Assessment*

IM: Intramuscular

OGM: Organismo Geneticamente Modificado

OMS: Organização Mundial de Saúde

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SA: Substância Ativa

SAGE: *Strategic Advisory Group of Experts*

SHIV: *Simian-Human Immunodeficiency Virus*

UE: União Europeia

VAMF: *Vaccine Antigen Master File*

VSV: Vírus da Estomatite Vesicular

ZEBOV: *Zaire ebolavirus*

((-)ssRNA: *Negative-sense single-stranded RNA*

Resumo

Em 1976 foi descoberta no continente Africano a doença por vírus Ébola (DVE), uma patologia endêmica que pode ser incluída no grupo de doenças denominadas de febres hemorrágicas virais. Mais tarde, esta infecção, provocada pelo *Ebolavirus*, foi considerada emergente devido à elevada taxa de mortalidade associada. Sem alternativas terapêuticas até então, foi feito um esforço concertado de diversos laboratórios de investigação com o objetivo de desenvolver uma vacina profilática e foi ainda conseguido um financiamento destinado a ensaios clínicos dos candidatos mais promissores. Destacou-se a vacina rVSV-ZEBOV que apresentou dados clínicos promissores. É uma vacina viva atenuada, utiliza como vetor o Vírus da Estomatite Vesicular (VSV) geneticamente modificado com o objetivo de expressar o antígeno heterólogo, a glicoproteína de superfície do *Zaire ebolavirus* (ZEBOV).

Este trabalho monográfico consiste num exercício prático de recolha de orientações da Agência Europeia do Medicamento (EMA), que constituirão o suporte para elaborar o Documento Técnico Comum (CTD) que permitirá suportar um pedido de autorização de introdução no mercado da vacina rVSV-ZEBOV, através de um procedimento centralizado. O CTD deverá conter toda a informação relativa à qualidade, segurança e eficácia do novo medicamento. As orientações relativas a essa informação a ser disponibilizada pelo requerente estão dispersas em diversas *guidelines* da EMA. Este exercício monográfico pretende somente selecionar as *guidelines* com informação relevante para este caso em particular. Não se trata de um exercício de elaboração de um CTD.

Palavras-chave: Vírus Ébola, vacina, Documento Técnico Comum, *guidelines*, qualidade, eficácia, segurança, Autorização de Introdução no Mercado.

Abstract

In 1976 Ebola virus disease (EVD) was discovered on the African continent, an endemic condition that can be included in the group of diseases called viral hemorrhagic fevers. Later, this infection, caused by *Ebolavirus*, was considered emerging due to the associated high mortality. Without therapeutic alternatives so far, a concerted effort has been made by several research laboratories to develop a prophylactic vaccine and funding has been raised for clinical trials of the most promising candidates. Of note was the rVSV-ZEBOV vaccine which presented promising clinical data. It is a live attenuated vaccine and uses the genetically modified Vesicular Stomatitis Virus (VSV) as a vector to express the heterologous antigen, the surface glycoprotein of *Zaire ebolavirus* (ZEBOV).

This monographic work consists in a practical collection exercise for guidance from the European Medicines Agency (EMA), which will provide the basis for the drafting of the Common Technical Document (CTD) to support the application for a marketing authorization for the rVSV-ZEBOV vaccine, through a centralized procedure. The CTD should contain all information regarding the quality, safety and efficacy of the new medicine. The orientation about the information to be provided by the applicant are dispersed in various EMA guidelines. This monographic exercise is intended only to select guidelines with relevant information for this particular case. This is not an exercise of drafting a CTD.

Keywords: Ebola virus, vaccine, Common Technical Document, guidelines, quality, efficacy, safety, Marketing Authorization.

Introdução

Em 1976, ocorreram dois surtos simultâneos, na atual República Democrática do Congo e Sudão do Sul, que culminaram na descoberta, pela primeira vez, do vírus Ébola. Na República Democrática do Congo, o vírus foi encontrado numa aldeia perto do rio Ébola, pelo que o nome da doença se deve à proximidade da região do rio com os primeiros casos identificados ⁽¹⁾.

O vírus Ébola, género *Ebolavirus* da família *Filoviridae*, trata-se de um vírus envelopado com genoma de RNA de cadeia simples e de polaridade negativa ((-)ssRNA), linear não segmentado, encapsulado numa nucleoproteína viral ⁽²⁾. Tem seis espécies conhecidas: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*, *Reston ebolavirus* e *Bombali ebolavirus* ⁽¹⁾ e cada espécie apresenta glicoproteínas diferentes com nucleótidos e aminoácidos diferentes, com uma conservação aproximada de 60 % a 65 % ⁽³⁾. As glicoproteínas (GP) são proteínas expressas na superfície do virião e desempenham um papel importante na ligação às células hospedeiras e catálise da fusão da membrana ⁽⁴⁾. O gene GP codifica 3 GP distintas; as subunidades GP1 e GP2 agrupam-se em trímeros, formando uma glicoproteína de fusão de classe I, responsável pelas protuberâncias à superfície do virião em que GP1 é responsável por interagir com os recetores e GP2 intervém na fusão da membrana ⁽⁴⁾ (Figura 1).

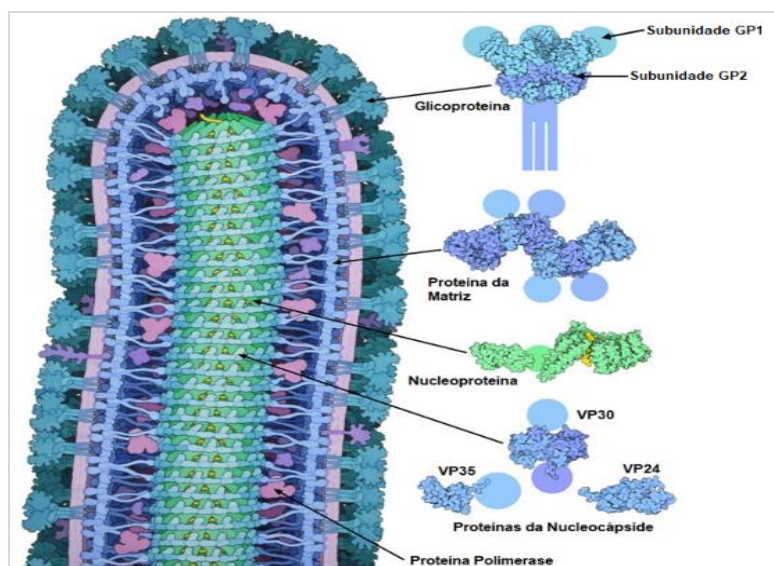


Figura 1 - Estrutura de uma partícula viral do Ebolavirus (adaptado de GOODSELL, D. 2014) ⁽⁵⁾.

O gene GP codifica também uma GP solúvel e pode codificar uma GP solúvel pequena, cuja função ainda não foi totalmente clarificada ⁽⁴⁾. A glicoproteína solúvel desempenha um papel no escape à resposta imune denominado subversão imune e atua como um chamariz

para os anticorpos dirigidos às GPI e GP2 ⁽⁴⁾. Consequentemente, as glicoproteínas podem ser alvos das possíveis terapias para o vírus Ébola. As estratégias desenvolvidas pela comunidade científica incluíram o desenvolvimento de vacinas profiláticas ou terapias de combate à doença instalada ⁽⁴⁾.

Este vírus é considerado endêmico, podendo ser encontrado em reservatórios naturais, em alguns países do continente africano, nomeadamente, no morcego da fruta, da família *Pteropodidae* ⁽⁶⁾. Pensa-se que a contaminação ocorra não só pela ingestão de fruta contaminada com o vírus a partir da saliva dos morcegos, mas também a partir do contacto com sangue e fluidos corporais de macacos, chimpanzés, gorilas, entre outros ⁽¹⁾. A transmissão Homem-Homem ocorre pelo contacto direto de sangue e fluidos, com as mucosas ou pele danificada e através do contacto com objetos que estiveram expostos, por exemplo, a sangue, fezes e vômito de pessoas infetadas ⁽¹⁾. São reconhecidos dois tipos de exposição, o primário para contágios nas áreas endémicas do Ébola e o secundário para a transmissão Homem-Homem ⁽⁷⁾.

Ébola é a doença causada por este vírus e caracteriza-se por febres hemorrágicas virais. Os sintomas incluem febre, faringite, fadiga e dores no corpo, que evoluem para erupção cutânea, hemorragias, alterações nas funções hepática e renal, entre outros ⁽⁷⁾.

Até ao momento, não existe tratamento para a Ébola, contudo possíveis terapias estão a ser avaliadas, uma vez que esta é uma doença mortal com taxa de mortalidade entre 25 % a 90 % ⁽⁶⁾.

A epidemia de 2014-2016, na África Ocidental, atribuída à espécie *Zaire ebolavirus*, também responsável pelo surto atual, 2018-2019, apresentou registo do maior número de infetados e mortes, até então, com início na Guiné e alastramento à Serra Leoa e Libéria ⁽¹⁾. Houve registo de mais de 29 000 casos no total (suspeitos, prováveis ou confirmados), dos quais mais de 15 000 foram confirmados laboratorialmente e que resultaram em mais de 11 000 mortes, estimando-se uma mortalidade de 40 % ⁽⁸⁾. Nesse seguimento, Ébola deixou de ser considerada uma doença tropical e passou a ser considerada uma doença emergente ⁽⁹⁾.

Da emergência surgiu a necessidade de controlar e prevenir, além das medidas de contingência, e foram iniciados estudos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas ⁽³⁾. Apesar da primeira vacina ter começado a ser desenvolvida no final dos anos 70, e no ano de 1980 terem sido publicados resultados dos testes experimentais em porquinhos da índia,

nunca se avançou para ensaios clínicos, porque os surtos ocorridos pré 2014 foram raros e rapidamente controlados ⁽⁹⁾. O ano de 2014 foi o ano de mudança de paradigma, com muitos candidatos a vacinas, testados apenas em animais, e a ser feito um esforço para rapidamente se iniciarem ensaios clínicos de fase I ⁽⁹⁾.

As vacinas são preparações biológicas que melhoram o sistema imunitário face a uma doença específica e são desenvolvidas com o objetivo de prevenir, melhorar ou tratar qualquer doença ou infeção ⁽¹⁰⁾. Tipicamente contêm um agente que deriva ou se assemelha a um agente patogénico capaz de causar doença e estimulam o corpo a reconhecê-lo como estranho para que seja destruído ⁽¹¹⁾. Ao mesmo tempo, promovem a memória imunológica, isto é, a capacidade de o sistema imunitário reconhecer e destruir mais facilmente um desses agentes infecciosos com o qual possa estar em contacto posteriormente ⁽¹⁰⁾.

Uma vez que não existia, até há pouco tempo, tratamento específico para os doentes infetados com o vírus Ébola, nem vacinas autorizadas para prevenir a doença, a Organização Mundial de Saúde (OMS) fez uma revisão das possíveis terapias e propôs um financiamento internacional para levar a cabo ensaios clínicos com os candidatos mais promissores, para que fosse avaliada a imunogenicidade, eficácia e segurança desses candidatos ⁽³⁾. Os resultados encontrados até ao momento com a vacina rVSV-ZEBOV são muito promissores, sendo que a Merck, a detentora desta vacina (rVSV-ZEBOV) já pediu tanto à FDA como a EMA a autorização para introdução no mercado desta vacina ⁽¹²⁾. Embora a vacina ainda não esteja oficialmente autorizada, porque ainda está a ser avaliada pelas autoridades competentes, está, contudo, a ser usada em países Africanos onde o Ébola é uma ameaça real como a Guiné e, mais recentemente, o Burundi também recebeu a vacina para administrar a grupos de risco, com a supervisão da OMS ⁽¹³⁾.

No resto do mundo, os casos de doença registados foram consequência da importação de Ébola das regiões afetadas. Em Portugal, o risco de doença Ébola é baixo e está relacionado com viagens para zonas endémicas, que podem resultar em casos importados ⁽⁶⁾. Porém, é possível que uma vacina contra o Ébola tenha interesse no mercado português, por exemplo, para integrar parte da consulta do viajante, quando se tratarem de viagens para zonas endémicas.

O objetivo desta monografia é proporcionar o exercício de selecionar as *guidelines* e apresentar a informação contida nessas *guidelines* que se aplicariam à pretensão de elaborar o CTD que permitiria colocar no mercado esta vacina, em particular.

Qual o procedimento mais adequado para obtenção de AIM?

A vacina rVSV-ZEBOV trata-se de um medicamento de uso humano contendo uma nova substância ativa ainda não autorizada na UE, que se destina ao tratamento de uma doença viral, pelo que dada a natureza do produto um processo centralizado é obrigatório ⁽¹⁴⁾. Por outro lado, um procedimento centralizado poderia ser considerado, tendo em conta o interesse dos doentes a nível comunitário, nomeadamente para aqueles que poderiam deslocar-se às zonas endémicas, por se tratar de uma doença emergente ainda sem tratamento e com elevada taxa de mortalidade. Assim, a Merck, detentora desta vacina, deve seguir, obrigatoriamente, um procedimento centralizado para obtenção da AIM.

Um procedimento centralizado é gerido pela EMA e a AIM concedida é válida em todos os Estados Membros (EM) da UE. Para tal, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP), formado por nomeados de cada EM, elege um perito relator e um correlator que elaboram avaliações independentes. Posteriormente, o CHMP aprova o relatório de avaliação, no qual se baseia a decisão da comissão Europeia ^{(14), (15)}.

A AIM é válida por 5 anos desde a data da primeira autorização e no fim deste período é sujeita a renovação para rever a relação benefício/risco e garantir que permanece favorável ⁽¹⁴⁾. Esta renovação considera informações adicionais, nomeadamente dados de Farmacovigilância, e será válida por tempo indeterminado ou até ser solicitado nova renovação ⁽¹⁴⁾.

Até este ponto, foi abordada a necessidade da vacina rVSV-ZEBOV obter AIM para poder ser comercializado em Portugal e a obrigatoriedade, neste caso, de um procedimento centralizado. De seguida, importa explorar que tipo de informação será necessário produzir com o objetivo de disponibilizar essa informação aquando desse pedido.

Documento Técnico Comum

O Documento Técnico Comum (CTD) é um documento com um formato específico que acompanha um pedido de AIM e obedece a determinados requisitos. A submissão eletrónica é possível através do Documento Técnico Comum eletrónico (eCTD). O CTD organiza-se em cinco módulos e congrega as informações relativas à qualidade, segurança e eficácia ⁽¹⁶⁾:

Módulo 1: aborda informações administrativas e informações de prescrição;

Módulo 2: apresenta os resumos dos módulos 3, 4 e 5 do CTD;

Módulo 3: expõe os conteúdos relacionados com a qualidade;

Módulo 4: expõe o relatório dos estudos não clínicos;

Módulo 5: expõe o relatório dos estudos clínicos.

O CTD não indica os estudos necessários para suportar um AIM, indica apenas o formato apropriado para organizar a informação ⁽¹⁷⁾. Este formato é aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo vacinas ⁽¹⁷⁾. Neste caso, tratando-se de um procedimento centralizado para um tratamento inovador, seria necessário a apresentação de um documento completo ⁽¹⁷⁾.

Considerando o grande volume de informação e o elevado número de *guidelines* que suportam a elaboração de um CTD, esta monografia, de uma forma geral, aborda apenas as orientações que se aplicam, em particular, às vacinas.

Módulo I

Este módulo aborda as informações administrativas e regionais, incluindo, de uma forma resumida, uma carta de apresentação, índice geral apresentado numa folha de estilo padrão, formulário de candidatura, documentos de informação do produto, pedidos adicionais, informações relativas aos peritos, avaliação de risco ambiental, Farmacovigilância e ensaios clínicos ^{(17), (18)}.

Sobre os ensaios clínicos no módulo I trata-se de uma declaração segundo a qual os ensaios clínicos conduzidos fora da UE cumpriram os requisitos éticos aplicáveis à CE e em

conjunto apresenta-se uma lista dos ensaios realizados com número de protocolo e países envolvidos, se aplicável ⁽¹⁷⁾.

Documentos de Informação do Produto

A secção relativa aos documentos de informação do produto é de grande importância neste módulo. Existe um modelo para todas as línguas da UE, para apresentação de Resumo das Características do Medicamento (RCM); Folheto Informativo e Rotulagem que são apresentados por ordem alfabética do idioma ⁽¹⁹⁾. O RCM destina-se aos profissionais de saúde e auxilia na prescrição e dispensa do medicamento, ao passo que a rotulagem e folheto informativo são direcionados aos consumidores e informam sobre uma utilização segura ⁽¹⁹⁾. A *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* ⁽²⁰⁾ é a base para a elaboração do RCM e o folheto informativo é construído em conformidade com o RCM. Entre as informações mais relevantes a apresentar, é possível mencionar os aspetos específicos relacionados com o tratamento, nomeadamente, efeitos e conselhos específicos de administração ⁽²⁰⁾. Em simultâneo deve ser considerada a *Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use* ⁽²¹⁾ que aborda aspetos particulares aplicáveis a vacinas.

◆ Resumo das Características do Medicamento

O RCM da vacina rVSV-ZEBOV deve apresentar diversos tipos de informações, os quais são comuns aos medicamentos em geral e vacinas em particular. A Figura 2 pormenoriza o tipo de informação a ser recolhida ou ser produzida.

O RCM de uma vacina apresenta as seguintes secções:

1) Nome do produto medicinal com nome de fantasia, dosagem, forma farmacêutica e nome comum da substância ativa.

- A forma farmacêutica deve ser indicada segundo um termo padrão apropriado da Farmacopeia Europeia (FE) e a embalagem primária deve ser incluída se pertencer ao termo padrão.

- O nome comum, segue a monografia da FE, ou caso não exista, o nome é atribuído de acordo com a forma latina/grega do microrganismo, ou de acordo com a doença que protege.

2) Composição qualitativa e quantitativa em substância ativa e de adjuvantes/adsorventes devem ser expressos por unidade de dose. A origem da substância ativa, impurezas de relevo clínico e excipientes deve ser igualmente mencionada.

- Para as impurezas de relevo clínico, deve ser mencionada uma frase do tipo: “Esta vacina pode conter vestígios de...”.

- Em relação aos excipientes com efeito conhecido, estes devem ser listados de forma qualitativa e quantitativa (teor em µg ou mg) e precedidos da expressão “Excipientes com efeito conhecido”.

3) A Forma Farmacêutica é apresentada, como referido anteriormente, segundo um termo padrão e é nesta secção que se menciona a aparência da vacina.

- No caso de se tratar de uma vacina a ser reconstituída ou misturada antes da utilização, as características visuais antes e depois da reconstituição/mistura devem ser descritas.

4) - Nas Particularidades clínicas são considerados os resíduos conhecidos como alergénios ou capazes de produzir efeitos indesejáveis.

- Como consequência da presença de impurezas e de excipientes conhecidos como alergénios, existe a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis, contraindicações, precauções e eventos adversos. Esta informação deve ser incluída nesta secção. Por outro lado, podem ser referidas precauções a ter ou a necessidade de supervisão e tratamento médico adequado em caso de evento anafilático. Pode existir a necessidade de informar que a via endovenosa não é uma opção em nenhuma circunstância.

- Transversalmente, é nesta secção que são apresentadas informações sobre as indicações terapêuticas, posologia, populações especiais e pediátricas, método e via de administração, interações, implicações na fertilidade, gravidez e lactação, efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas e cuidados a ter em caso de sobredosagens. Sobre a indicação terapêutica menciona pelo menos a doença a tratar e a idade mínima.

5) A secção das Propriedades farmacológicas, não apresenta exigências particulares relativamente às vacinas.

- De um modo geral, são descritas as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas quando aplicável, bem como dados de segurança pré-clínicos.

6) A seção das Particularidades farmacêuticas abrange diversos domínios e apresenta especificidades nas vacinas.

- Nesta são listados todos os excipientes de forma qualitativa. Contudo, os conhecidos como alergénios ou com potencial de induzir efeitos indesejáveis já foram apresentados na secção 4.

- Devem ser mencionadas as incompatibilidades químicas e físicas. Em complemento, para formas parentéricas, na ausência de estudos de compatibilidade, a expressão “Esta vacina não deve ser misturada com outros produtos medicinais” deve ser apresentada.

- O prazo de validade atribuído tem em conta a embalagem de comercialização, a necessidade de reconstituição ou diluição e a primeira abertura.

- As condições de armazenamento devem ser estipuladas e na ausência de dados que confirmem a manutenção da qualidade a temperaturas não padronizadas, o período máximo de utilização é de 72 h.

- A natureza e conteúdo da embalagem primária deve estar de acordo com o padrão da FE e para apresentações multidosas, o número de doses por embalagem deve ser mencionado.

- Por fim, nas precauções especiais de manuseamento e eliminação devem ser dadas instruções para avaliação da aparência do injetável antes da administração, bem como no seu manuseamento.

Figura 2 - Informação a incluir no RCM (de acordo com a Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use) ⁽²¹⁾.

Adicionalmente, tratando-se de um produto estéril, na elaboração do RCM deve ser tida em consideração a *Note for Guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution* ⁽²²⁾ que esclarece sobre a atribuição do prazo de validade e indica que, normalmente, um produto sem sistema de conservação deve ser usado imediatamente após abertura e com conservação até x dias em determinadas condições, mas nunca num período superior a 28 dias.

Relativamente ao RCM da vacina rVSV-ZEBOV, a substância ativa da vacina deve ser apresentada pelo seu nome comum, abordado na secção do nome do produto medicinal. Neste caso, o nome comum ainda não aparece na FE, e de acordo com as instruções (Figura 2) seria: “vacina contra o Ébola”. Adicionalmente, neste caso seria necessário mencionar entre parêntesis os termos: “recombinante” e “vivo, atenuado”.

◆ Folheto Informativo

O folheto informativo é elaborado em conformidade com o RCM e é escrito em termos claros e compreensíveis para o utilizador ⁽²¹⁾. A Figura 3 detalha a informação que é necessária apresentar.

O folheto informativo de uma vacina contém as seguintes secções (que são apresentadas pelo nome fantasia):

1) “O que é a vacina X e para que é utilizada” que apresenta a substância ativa e a indicação terapêutica.

- A indicação terapêutica deve especificar as faixas etárias para o qual a vacina está indicada e pode especificar limite de idades.

- Adicionalmente, se compatível com o RCM pode incluir os benefícios da utilização da vacina com apresentação de sinais e sintomas e como funciona a vacina.

2) “Antes de utilizar a vacina X” que apresenta as contra-indicações, precauções e advertências relacionadas com interações, gravidez, amamentação e fertilidade, capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas e excipientes relevantes para a segurança.

3) “Como utilizar a vacina X” que aborda como a vacina é administrada (método ou via de administração), dose e posologia recomendadas.

4) “Efeitos secundários possíveis” que descreve os efeitos secundários, listados por gravidade e frequência.

- Os efeitos mais graves são apresentados primeiro e é necessário apresentar instruções claras sobre o que fazer se ocorrerem.

- Outros efeitos secundários são apresentados por frequência, como “Muito frequentes”, “Frequentes”, “Pouco frequentes”, “Raros” e “Muito raros”.

- Deve ser incluída uma frase do tipo: “Se detetar possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico”.

5) “Como conservar a vacina X” que aborda as informações relativas ao prazo de validade, condições de armazenamento, prazo de validade após reconstituição ou após a primeira abertura (se aplicável) e instruções de eliminação.

6) “Conteúdo da embalagem e outras informações” que apresenta a composição da vacina, aspeto e conteúdo da embalagem.

Figura 3 - Informação a incluir no Folheto Informativo (de acordo com *Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use*) ^{(21), (23)}.

É também importante a realização de um teste de legibilidade do folheto informativo, de acordo com a *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use* ⁽²⁴⁾, com o intuito de verificar que a informação é legível, clara e facilmente compreendida e utilizada. Esta mesma *guideline* aborda a necessidade de determinadas informações serem fornecidas em braille, porém tratando-se de uma vacina a ser administrada por profissionais de saúde, não é necessário ⁽²⁴⁾.

Assim, o folheto informativo da vacina rVSV-ZEBOV deve apresentar informações completas sobre instruções de uso, manuseamento e eliminação, contudo destaca-se a informação relativa à natureza do sistema de produção o qual, no caso desta vacina, trata-se de uma linha de células Vero usada pela Merck. É ainda requerido que declare: “Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM)” ⁽²¹⁾, uma vez que o Vírus da Estomatite Vesicular foi modificado geneticamente com o objetivo de expressar a glicoproteína (P87666) do vírus Ébola do Zaire.

◆ Rotulagem

A rotulagem das embalagens, primária e/ou secundária, que acondicionam um medicamento apresenta informações importantes para o utilizador. Na Figura 4 e Figura 5 são apresentadas com detalhe as informações a incluir nos rótulos.

- ◆ Nome do produto medicinal com nome de fantasia, dosagem, forma farmacêutica e nome comum da substância ativa.
- ◆ Composição quantitativa e qualitativa em substância ativa por unidade de dose.
- ◆ Lista qualitativa de excipientes.
- ◆ Forma farmacêutica e conteúdo expresso em peso, volume ou número de doses para embalagens multidose.
- ◆ Lista de itens auxiliares (se aplicável).
- ◆ Método e via de administração.
- ◆ Advertência sobre o armazenamento fora da vista e alcance das crianças.
- ◆ Outras advertências especiais, se necessário.
- ◆ Data de validade.
- ◆ Condições especiais de armazenamento.
- ◆ Precauções na eliminação do produto não utilizado e/ou material usado (possível de omitir se espaço restrito).
- ◆ Número do lote.

Figura 4 - Informação a incluir no rótulo da embalagem secundária da vacina (de acordo com a *Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use*) ^{(21), (23)}.

- ◆ Nome do produto medicinal, com nome de fantasia, dosagem, forma farmacêutica, nome comum da substância ativa, e via de administração.
- ◆ Método de administração.
- ◆ Data de validade.
- ◆ Conteúdo em peso, volume ou unidades.
- ◆ Outras informações, por exemplo, condições de armazenamento, em caso de espaço suficiente.

Figura 5 - Informação a incluir no rótulo da embalagem primária da vacina (de acordo com a Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use) ⁽²¹⁾, ⁽²³⁾.

Os rótulos secundário e primário da vacina rVSV-ZEBOV devem estar de acordo com as informações apresentadas no RCM. É expectável que esta vacina (rVSV-ZEBOV) apresente um conteúdo em volume não superior a 10 ml e, portanto, dê cumprimento às indicações mínimas a incluir em pequenas unidades de embalagem imediata, como embalagem primária (Figura 5). Para casos de restrição severa de espaço, na embalagem imediata é possível abreviar o nome comum da substância ativa e omitir a forma farmacêutica. Para esta vacina em particular é necessário referir a presença de OGM, em virtude da substância ativa consistir no VSV geneticamente modificado para expressar a glicoproteína do ZEBOV.

Adicionalmente, na rotulagem de vacinas podem ser utilizadas etiquetas descartáveis que contenham informações de rastreabilidade, a inserir nos registos de imunização dos pacientes.

◆ *Mock-up* e espécime

No seguimento das informações do produto, é necessário apresentar o *mock-up*, que consiste numa apresentação bidimensional, a cores e de tamanho real da embalagem/rotulagem e a espécime, que é uma amostra dos materiais de embalagem e folheto informativo impressos ⁽¹⁷⁾.

Pedidos adicionais

Tendo em conta a natureza do produto, isto é, uma vacina inovadora para tratar uma doença infecciosa sem alternativas terapêuticas, o requerente da AIM pode solicitar exclusividade de mercado, cujo período de proteção do mercado é de 10 anos. A atribuição da exclusividade será consequência de uma nova indicação terapêutica, cujos estudos pré-clínicos e clínicos corroborem o benefício para o utilizador ⁽¹⁷⁾.

Relatório de avaliação do impacto ambiental

A submissão do relatório de avaliação do impacto ambiental é também um requisito para a obtenção de AIM ⁽¹⁷⁾. A sua elaboração deve considerar a *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* ⁽²⁵⁾ e baseia-se na utilização do produto, propriedades físico-químicas, ecotoxicológicas e destino da SA, cujo objetivo é garantir a proteção dos ecossistemas aquáticos, terrestres e saúde pública. Assim, devem ser apresentados os potenciais riscos ambientais, o seu impacto e medidas que o limitem. Normalmente, a avaliação do impacto ambiental não constituiria um critério de indeferimento na obtenção de AIM, porque tratando-se de uma vacina, a ocorrência de riscos ambientais não seria provável ⁽²⁵⁾. Porém, tratando-se de uma vacina que contém ou consiste em Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) é necessária a avaliação do risco ambiental, tal como indica a *Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)* ⁽²⁶⁾.

O objetivo do relatório de impacto ambiental, cujos tópicos a abordar são apresentados na Figura 6, é a avaliação dos possíveis efeitos dos OGMs, sejam diretos ou indiretos, imediatos ou retardados, para a saúde humana ou ambiente e que, normalmente, resultam da dispersão de partes, disseminação acidental durante o uso normal, na eliminação de medicamentos não utilizados ou resíduos ⁽²⁶⁾. A principal preocupação recai sobre os potenciais cenários lesivos, seja a possibilidade dos OGMs sofrerem mudanças genéticas ou fenotípicas, competirem com outras espécies, infetarem tecidos, latência, ou o potencial de transferir material genético para outros microrganismos, humanos ou animais ⁽²⁶⁾.

- a) Identificação das características que podem ocasionar efeitos adversos, considerando os efeitos mais prováveis, o potencial de causar doença em humanos, animais ou plantas, alteração da suscetibilidade à infecção e comprometimento de tratamentos profiláticos e terapêuticos. Uma ferramenta possível poderá ser comparar os efeitos de OGMs e não-OGMs sob as mesmas condições.
- b) Avaliação das consequências e magnitude de cada efeito adverso. Um efeito será considerado significativo se não existe meio de o limitar, tratar ou reverter ou tendo em consideração a sua relação dose-resposta. A magnitude será considerada elevada se tiver consequências na saúde humana.
- c) Estimativa da probabilidade de ocorrer, que depende das características do ambiente receptor, número de OGM envolvidos em cada manuseio, frequência de uso e fatores relacionados com o OGMs seja mecanismo reprodutivo, capacidade de transferir material genético, estabilidade ou persistência.
- d) Estimativa de risco de cada característica do OGMs, obtida pela combinação da magnitude das consequências de cada efeito adverso potencial identificado e pela probabilidade da sua ocorrência.
- e) Desenvolvimento de estratégias de gestão de risco, método fundamental para minimizar os riscos. Entre as abordagens é possível considerar o *design* do recipiente e sistema de entrega, instruções de transporte e armazenamento, instruções de manuseio e administração, procedimentos em caso de acidentes, como escolha dos agentes e procedimentos de limpeza/inativação, instruções de descarte ou precauções tomadas pelos pacientes.
- f) Avaliação do risco global do OGMs, seja para saúde humana ou meio ambiente e apresentação das incertezas gerais.

Figura 6 - Informação necessária na elaboração do relatório de avaliação do impacto ambiental (de acordo com a Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)) ⁽²⁶⁾.

Na avaliação de risco, dificilmente estimativas quantitativas são utilizadas, pelo que a avaliação qualitativa é mais provável ⁽²⁶⁾. Como tal, existe um sistema de classificação padronizado que estima a magnitude das consequências em “Alta”, “Moderada”, “Baixa” e “Desprezível” e na sua impossibilidade considera o pior cenário possível ⁽²⁶⁾. Para a estimativa de risco de cada característica do OGM, determinada pela combinação da magnitude e da probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos, utiliza-se um padrão, apresentado na Tabela I.

Tabela I- Estimativa de risco para cada característica do OGM.

		Probabilidade de ocorrência do efeito adverso			
		Alto	Moderado	Baixo	Negligenciável
Magnitude do efeito adverso	Alto	Alto	Alto	Moderado	Negligenciável
	Moderado	Alto	Moderado	Baixo	Negligenciável
	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Negligenciável
	Negligenciável	Negligenciável	Negligenciável	Negligenciável	Negligenciável

Este relatório, além dos resultados dos estudos, também deve ter em conta a diversidade dos locais de uso dos OGMs, cópia das informações sobre o produto, particularmente, as condições propostas de utilização e manuseio e descrição do recipiente/embalagem do produto. Relativamente, à caracterização dos OGMs, é necessário ter em conta o vetor e dador, bem como as modificações genéticas propostas, qual o uso pretendido e escala ⁽²⁶⁾.

A vacina rVSV-ZEBOV utiliza, tal como previamente mencionado, como vetor o VSV geneticamente modificado para expressar a glicoproteína de superfície do EBOV e, portanto, consiste num organismo geneticamente modificado. Deste modo, o relatório de avaliação do impacto ambiental é importante e inclui indicações de como tratar as embalagens e material que esteve em contacto com a vacina após a administração destas.

O relatório termina com a conclusão do impacto ambiental, mas novos dados, inclusive recolhidos pós-AIM, devem ser sempre considerados.

Farmacovigilância

O Sistema de Farmacovigilância, da responsabilidade de uma pessoa qualificada, deve ser apresentado de forma detalhada e deve permitir a notificação de qualquer reação adversa. O objetivo do Sistema de Farmacovigilância é a recolha e avaliação de informações relevantes para a relação risco-benefício para garantir a segurança do utilizador ⁽¹⁷⁾. O Sistema de Gestão de Risco integra quatro etapas: deteção do risco, avaliação, minimização e comunicação dos mesmos. No que se refere em particular às vacinas, destaca-se a importância de notificar a falta de eficácia de uma vacina, bem como a suspeita de transmissão de agentes infecciosos, nomeadamente, para vacinas vivas atenuadas ⁽¹⁷⁾.

Módulo 2

No módulo 2 é realizada a apresentação do produto farmacêutico, incluindo a classe farmacológica, modo de ação e uso clínico proposto. Neste ponto deve também ser incluído um resumo geral da qualidade, visões gerais não clínica e clínica, resumo da informação não clínica escrita e tabelada: farmacologia, farmacocinética e toxicologia e resumo clínico que inclui métodos analíticos e biofarmacêuticos, estudos de farmacologia, segurança e eficácia clínicas, bem como sinopses de estudos individuais. Assim, neste módulo são apresentadas informações incluídas nos módulos 3, 4 ou 5, mas de uma forma resumida e enfatizando os dados/parâmetros críticos. Adicionalmente, é neste módulo, assim como na carta de

apresentação, que devem ser fornecidas declarações que justifiquem a ausência de determinados dados ou secções específicas. Nesses casos, as secções e a numeração são mantidas, mas são utilizadas as expressões “Não aplicável” ou “Não relevante”⁽¹⁷⁾.

Módulo 3

O módulo 3 é apropriado para explorar a qualidade, nomeadamente, as características químicas, farmacêuticas e biológicas da vacina. A descrição dos testes analíticos a incluir nas várias secções deve ser suficiente para possibilitar a sua repetição, e é exigida a sua validação⁽¹⁷⁾.

Segundo a *Note for guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier*⁽²⁷⁾, as informações relativas a uma nova substância ativa podem ser apresentadas como parte da documentação de AIM ou através do *European Drug Master File Procedure*. Neste caso, adequa-se o *Vaccine Antigen Master File (VAMF)*, pela sua aplicabilidade concreta a vacinas. O VAMF funciona como parte *stand-alone*, uma vez que contém todas as informações biológicas, farmacêuticas e químicas relacionadas com o antigénio que constitui a substância ativa, nomeadamente, informação sobre os *starting materials* e reagentes, processo de produção, controlos de rotina, estabilidade e aspetos de segurança viral do antigénio, ficando excluídas as informações relativas ao processo de formulação e etapas de produção posteriores⁽²⁸⁾. O VAMF é sujeito a um procedimento de avaliação para certificação num sistema análogo a um procedimento centralizado, que resulta num certificado válido em toda a comunidade⁽²⁹⁾.

Concretamente, o VAMF apresenta os seguintes tópicos: informações gerais, processo de fabrico, caracterização, controlo da substância ativa, substâncias de referência ou materiais, sistema recipiente-fecho e estabilidade⁽²⁸⁾.

Em relação à qualidade do produto acabado, as exigências são semelhantes e envolvem a descrição e composição do produto acabado, desenvolvimento farmacêutico, fabrico, controlo, sistema recipiente-fecho e estabilidade⁽²⁸⁾.

Doravante será apropriado seguir a *Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines*⁽³⁰⁾ que aborda os aspetos de qualidade requeridos para vacinas vetorizadas.

Substância ativa

A produção de substâncias ativas de vacinas envolve um passo preliminar que consiste no seu desenvolvimento e cuja descrição do processo se resume na Figura 7. Esta produção envolve um sistema de lotes de sementes principal e um de trabalho, que são preparados pela passagem do vírus num substrato apropriado. O número de passagens do vírus recombinante no substrato, para obter os lotes semente deve ser limitado para minimizar a possibilidade de alterações genéticas. Normalmente o número de passagens não deve ser superior ao número de passagens utilizado durante os ensaios clínicos ⁽³⁰⁾.

O processo de desenvolvimento de uma vacina vetorizada inclui a escolha do vetor, origem do gene do antígeno heterólogo, informações relativas à sua expressão, bem como as modificações genéticas que podem ocorrer, intencionais ou não, como mutações, inserções e deleções. É necessário descrever o substrato celular utilizado com identificação, histórico da linha celular e características.

Figura 7 - Descrição do processo de desenvolvimento de uma vacina (de acordo com a Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines) ⁽³⁰⁾.

A vacina rVSV-ZEBOV utiliza como vetor o VSV que se trata de um vírus com genoma de cadeia simples e de polaridade negativa, que pertence à família *Rhabdoviridae* ⁽³¹⁾. Este é um vírus animal, capaz de provocar doença em bovinos, cavalos, veados e porcos, contudo a infecção humana é rara e, habitualmente, não causa sintomas ou apresenta-se como uma síndrome gripal ⁽³¹⁾. O facto de não estar associada patogenicidade crítica a este vírus, a baixa seroprevalência de anticorpos na população em geral, bem como o facto de se tratar de um genoma de cadeia simples, sem capacidade de sofrer rearranjo, demonstram a adequação da utilização como vetor de expressão. Adicionalmente, o genoma deste vírus caracteriza-se por ser relativamente bem estudado, simples e fácil de manipular ⁽³²⁾. Contudo a aplicação deste vírus no desenvolvimento de vacinas exige a sua atenuação que é encarada como uma medida para aumentar a segurança. Para tal, é possível truncar e diminuir o número de aminoácidos que integram o domínio da glicoproteína ou trocar a glicoproteína por uma estrangeira ⁽³¹⁾. Esta última circunstância cria a situação ideal para o desenvolvimento da vacina contra o Ébola. Relativamente ao sistema de produção ou substrato, para esta vacina é utilizada a linha celular VERO.

No domínio da caracterização da substância ativa, é importante descrever as características genéticas e fenotípicas do vírus, uma vez que influenciam a atenuação,

patogenicidade e tropismo tecidual. Para a caracterização genética, pode mencionar-se a sequência de nucleótidos do vírus, mapeamento de restrições e reações em cadeia da polimerase. Por outro lado, os estudos de estabilidade genética devem garantir que não ocorrem mudanças nas regiões de atenuação, replicação e estrutura antigénica. Relativamente às características fenotípicas, importa avaliar os marcadores de atenuação/modificação e expressão do antigénio, *in vitro* e *in vivo*, de modo a permitir a deteção de reversões. Também na secção de caracterização é integrada a análise antigénica, título de infecciosidade, rendimento *in vitro* e características de crescimento *in vivo*, utilizando métodos validados ⁽³⁰⁾.

Sobre o controlo da substância ativa, é necessário descrever o método de colheita do vírus que permite a realização dos testes de identidade, esterilidade, micoplasma, presença de agentes adventícios e outros relevantes ⁽³⁰⁾.

Por último sobre a substância ativa, devem ser apresentadas as condições de armazenamento dos lotes e a vida útil expectável ⁽³⁰⁾.

Produção

No desenvolvimento do produto final os excipientes adicionados não podem influenciar negativamente a eficácia ou segurança do produto. Normalmente, antibióticos e conservantes antimicrobianos não são aceitáveis, exceto para preparações multidose. Para estes casos, um conservante deve ser considerado, tendo em conta o período de utilização após abertura e possibilidade de contaminação, no entanto, a sua eficácia deve ser demonstrada, bem como o facto de não alterar a segurança e eficácia da vacina. Em contrapartida, pode ser considerada a liofilização para armazenamento a longo prazo, contudo é necessário apresentar o meio de reconstituição. ⁽³⁰⁾.

Controlo do produto final

O controlo final da vacina deve ser adequado à natureza da vacina, forma farmacêutica e via de administração. As amostras de cada lote devem ser submetidas a testes de esterilidade, identidade, potência, endotoxinas, reagentes residuais, entre outros relevantes, com justificação dos métodos escolhidos. Sobre a avaliação da potência, que se define como a capacidade de o produto produzir o efeito desejável, deve refletir a infecciosidade e a expressão do antigénio. A infecciosidade é determinada pelo título de infecciosidade ou número de partículas e a expressão do antigénio, pela expressão do antigénio *in vitro* ou

imunogenicidade *in vivo*. Para ambos os casos, a potência deve estar de acordo com as especificações estabelecidas, que tiveram por base dados pré e/ou clínicos ⁽³⁰⁾.

Ainda sobre o controle final, deve ser demonstrada consistência na produção, através dos dados obtidos de lotes sucessivos e a estabilidade do produto.

Estabilidade

Atentando a *Note for guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products* ⁽³³⁾, a estabilidade deve ser avaliada por um método proposto pelo fabricante, que se baseia nos perfis de potência, pureza e perfil de identidade, detalhados na Figura 8. A detecção de produtos de degradação em estudos de estabilidade a longo prazo, acelerada ou em condições de *stress*, exige a avaliação dos riscos potenciais, a caracterização desses produtos e o estabelecimento de limites aceitáveis ⁽³³⁾.

A estabilidade pode ser avaliada pela manutenção do perfil de:

- ◆ Potência, através de um método quantitativo em intervalos bem definidos. Os resultados devem ser apresentados em unidades de atividade biológica, comparáveis a padrões nacionais ou internacionais, por exemplo, expressos em CCID50: quantidade de vírus que infecta 50% da cultura de células inoculada.
- ◆ Pureza, através da utilização de diferentes métodos na detecção de alterações qualitativas ou quantitativas, que sugiram a formação de produtos de degradação. Métodos a utilizar:
 - Eletroforese (imunoeletroforese, Western blot, SDS-PAGE);
 - Cromatografia de alta resolução (cromatografia em fase reversa, filtração em gel, troca iônica, cromatografia de afinidade)
 - Mapeamento peptídico.
- ◆ Identidade.

Figura 8 - Estudos de estabilidade necessários para avaliar a qualidade de uma vacina (de acordo com a *Note for guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products*) ⁽³³⁾.

Ademais, a avaliação de estabilidade suporta as condições de armazenamento e o prazo de validade proposto. Para produtos com validade igual ou inferior a um ano, os estudos devem ser realizados mensalmente nos primeiros três meses e, posteriormente, a cada três meses; para produtos com validade superior a um ano, os estudos devem ser realizados a cada três meses durante o primeiro ano, a cada seis meses durante o segundo ano e, posteriormente, anualmente ⁽³³⁾. Em relação às condições necessárias, a maioria dos produtos biológicos exige temperaturas de armazenamento bem definidas, que foram determinadas em estudos de estabilidade em tempo real/ temperatura real e são armazenados em recipientes que os protegem da humidade. Apesar das condições de armazenamento e prazo de validade

serem definidas em estudos em tempo real, estudos realizados em condições aceleradas e de stress podem fornecer informações interessantes. As condições aceleradas são úteis para o desenvolvimento de produtos futuros, mas sobretudo porque auxiliam na validação dos métodos analíticos e podem elucidar sobre o perfil de degradação do produto. Já as condições de stress permitem equacionar a exposição accidental a condições diferentes das necessárias e suas consequências, bem como considerar os parâmetros que melhoram indicam a estabilidade do produto ⁽³³⁾.

Sobre o sistema recipiente-fecho, além de se verificar a sua integridade, também é importante avaliar o potencial de interação com o produto, recorrendo a estudos com amostras mantidas na posição vertical e horizontal ou invertida, praticados em todas as combinações de recipientes-fechos ⁽³³⁾. Adicionalmente, para recipientes multidose deve ser atestada a capacidade de o sistema de fecho resistir a sucessivas inserções e desinserções ⁽³³⁾.

Antes da administração de uma vacina, tal como referido previamente, deve ser verificada a sua aparência visual que atesta sobre a estabilidade e qualidade de um produto. Na Figura 9 são apresentados os parâmetros de avaliação da aparência visual de uma vacina a considerar na avaliação da estabilidade.

Avaliação da aparência visual:

- ◆ Cor e opacidade para soluções/suspensões;
- ◆ Cor, textura e tempo de dissolução para pós;
- ◆ Partículas visíveis em solução ou após reconstituição;
- ◆ pH;
- ◆ Humidade de pós e liofilizados.

Figura 9 - Avaliação da estabilidade pela aparência visual (de acordo com a de acordo com a Note for guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products) ⁽³³⁾.

De modo conclusivo sobre a estabilidade, as condições estabelecidas em consequência dos resultados obtidos, nomeadamente a temperatura e outras específicas, são apresentadas na rotulagem e folheto informativo ⁽³³⁾.

Módulo 4

O módulo 4 apresenta conteúdos relacionados com estudos não clínicos e considerando a administração de vacinas em grande escala a sujeitos saudáveis, os dados recolhidos devem ser sólidos para a avaliação de segurança não clínica ⁽¹⁷⁾.

Para este módulo é útil analisar a *Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines* ⁽³⁴⁾ que se foca nos aspetos essenciais para avaliação pré-clínica de uma nova vacina. Em paralelo pode ser lida a *Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccine* ⁽³⁰⁾.

De um modo geral, na avaliação não clínica, um ponto crítico é a escolha de um modelo animal apropriado, que deve mimetizar a doença nos humanos e ser preditivo da sua resposta ⁽³⁴⁾. No entanto, outro aspeto a considerar é a imunidade pré-existente, devido a reações cruzadas com versões do vetor que pode gerar respostas imunes não protetoras, pelo que o modelo animal deve refletir esta particularidade ⁽³⁰⁾. Idealmente, os diferentes estudos, por exemplo para avaliar a segurança e proteção conferida, devem ser conduzidos no mesmo modelo animal e, se possível, utilizando a via de administração proposta para o contexto real ⁽³⁰⁾. Ainda assim, os dados obtidos dos modelos animais devem equacionar uma margem de segurança, na sua extrapolação para a categoria humana ⁽³⁴⁾. Para vacinas de vetores virais, é importante ponderar adicionalmente, em relação ao vetor, a via de infeção, tecidos e células envolvidas na replicação, uma vez que é útil na seleção do modelo animal adequado ⁽³⁰⁾.

Para este caso concreto (vacina rVSV-ZEBOV), o modelo animal deve ser de uma espécie que possa ser afetada pela DVE, nomeadamente, nos roedores, as células e órgãos alvo do *Ebolavirus* são os mesmos que no Homem. Ainda assim, os primatas não humanos são os que melhor representam a doença humana, seja a nível imunológico, hematológico ou clínico. De entre os primatas não humanos, destacam-se: sagui (*Callithrix jacchus*), babuíno (*Papio hamadryas*), macaco Rhesus (*Macaca mulatta*), o macaco cinomolgo (*Macaca fascicularis*) e o macaco-verde (*Chlorocebus sabaeus*) ⁽³⁵⁾.

A vacina rVSV-ZEBOV foi testada em macacos cinomolgo, numa dose única IM, que demonstrou proteção total, quando administrada 4 semanas antes da exposição desafio ao vírus Ébola, e rapidez na resposta em 50 % dos animais quando administrada 30 minutos após a exposição desafio. Em porquinhos da índia, a vacina rVSV-ZEBOV conferiu proteção até 18 meses após a administração. Em macacos Rhesus imunocomprometidos com SHIV, a vacina

rVSV-ZEBOV demonstrou eficácia parcial (67 %) quando os animais foram desafiados um mês após a vacinação ⁽³⁶⁾.

Farmacologia

Em relação aos estudos de farmacologia, no caso das vacinas, devem ser realizados estudos farmacodinâmicos. Os estudos farmacodinâmicos primários relacionam-se com imunogenicidade e proteção e são preferíveis estudos que avaliem a proteção contra o agente infeccioso, em relação a estudos que quantifiquem a resposta imunológica. Nestes estudos é importante avaliar não só os níveis e classe de anticorpos produzidos, a imunidade mediada por células, a duração da resposta, mas também a formação de anticorpos neutralizantes, formação de complexos ou interação com células do sistema imunológico que provoquem alterações de funcionamento ⁽³⁴⁾. Os dados devem caracterizar a resposta sobre o antígeno específico, mas também para o vetor utilizado, pois além de constituírem parte da resposta imune à vacina, permitem estimar a possibilidade de reutilização desse vetor noutra vacina ⁽³⁰⁾. Os estudos farmacodinâmicos secundários relacionam-se com a segurança farmacológica e devem ser avaliados, por exemplo, os efeitos nos sistemas circulatório, respiratório e nervoso central em modelos animais adequados ⁽³⁴⁾.

Farmacocinética

Normalmente, para as vacinas, os estudos farmacocinéticos não são necessários, contudo estudos específicos devem ser considerados caso a caso. Por exemplo, poderá ser interessante avaliar a retenção no local de injeção e posterior distribuição ou estudos histopatológicos dos nódulos linfáticos ⁽³⁴⁾.

Estudos de distribuição são requeridos para novas formulações, novos adjuvantes ou novas vias de administração ⁽³⁴⁾. Relativamente a vacinas vetorizadas, a sua distribuição deve ser avaliada em todos os tecidos e órgãos incluindo o cérebro, dado que a capacidade de o vírus atravessar a barreira hematoencefálica pode indiciar neurovirulência ⁽³⁰⁾.

Toxicologia

Os dados toxicológicos a recolher devem indicar a toxicidade sistémica e local, bem como a toxicidade de dose única e repetida. Os dados recolhidos devem permitir a comparação entre a toxicidade da vacina com a formulação controlo ⁽³⁴⁾.

A toxicidade de dose repetida é sobretudo necessária para vacinas de múltiplas doses, mas também pode ser considerada para vacinas de dose única⁽³⁴⁾. Quando a imunidade do vetor interfere com a resposta das doses subsequentes, comprometendo os resultados de toxicidade de dose repetida, a vacina deve ser administrada numa dose única⁽³⁰⁾. Nos estudos de toxicidade é relevante considerar a via de administração e regime de dose, os quais devem estar de acordo com o uso clínico, bem como um modelo animal adequado, uma vez que é recorrente existir uma diferença no tempo de resposta entre animais e humanos⁽³⁴⁾. Informações adicionais sobre a toxicologia, nomeadamente, sobre medidas de toxicidade e endpoints, podem ser encontradas na Figura 10 e Figura 11, respetivamente.

- ◆ Peso corporal;
- ◆ Consumo de comida;
- ◆ Patologia clínica;
- ◆ Necropsia;
- ◆ Histopatologia.

Figura 10 - Medidas na avaliação de toxicidade (de acordo com a Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines)⁽³⁴⁾.

- ◆ Produção de complexos com imunoglobulinas do hospedeiro;
- ◆ Libertação de moléculas imunofuncionais;
- ◆ Reações cruzadas entre anticorpos induzidos e tecidos do hospedeiro;
- ◆ Reações de hipersensibilização.

Figura 11 - Endpoints relacionados com aspetos imunológicos na avaliação de toxicidade (de acordo com Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines)⁽³⁴⁾.

Entre outros aspetos a ponderar, na avaliação da toxicidade, destacam-se a utilização da vacina por mulheres férteis ou durante a gravidez, pelo que estudos de toxicidade embrionária/fetal são necessários. Para tal podem ser utilizados dados relacionados com a epidemiologia ou, se apropriado, estudos em modelos animais⁽³⁴⁾.

Relativamente à tolerância local, é necessária a sua avaliação, tendo em conta a administração intramuscular, subcutânea ou intracutânea, a qual é possível através do estudos de toxicidade de dose única ou repetida. As vacinas também apresentam requisitos relativos à presença de substâncias com efeitos pirogénicos, por exemplo, as glicoproteínas, pelo que estudos sobre a sua presença ou níveis aceitáveis devem ser feitos⁽³⁴⁾.

Contrariamente, estudos de mutagenicidade, carcinogenicidade e alteração da função reprodutiva, geralmente, não são necessários no caso das vacinas ⁽³⁴⁾.

Segurança dos aditivos

No caso das vacinas, também deve ser considerada a segurança dos aditivos ⁽³⁴⁾. Em vacinas vetorizadas, geralmente, não são utilizados adjuvantes, mas é possível a utilização de excipientes e conservantes ⁽³⁰⁾. A segurança de novos aditivos pode ser avaliada pela utilização de modelos da vacina, por exemplo, a formulação total sem a presença do antígeno. A utilização de aditivos, sem conhecimento prévio de efeitos adversos, não descarta a possibilidade de na presença de outros antígenos ocorrerem reações sistémica ou locais, pelo que a sua avaliação é sempre necessária ⁽³⁴⁾.

Módulo 5

O módulo 5 relata os estudos clínicos realizados ⁽¹⁷⁾. Normalmente, são indagados conteúdos relativos à imunogenicidade, eficácia e segurança, refletindo o impacto de fatores extrínsecos e intrínsecos e a necessidade de relatos pós-AIM ⁽³⁰⁾. A *Guideline on clinical evaluation of new vaccines* ⁽³⁷⁾ expõe os tópicos de maior relevância na avaliação clínica de vacinas e abrange a conceção de vacinas que conferem profilaxia pré e pós-exposição contra doenças infecciosas. Todavia, é possível que vacinas destinadas a prevenir infeções de elevada morbidade e mortalidade possam apresentar dados mais limitados ⁽³⁷⁾.

Imunogenicidade

Se existir um modelo animal da doença, são realizados estudos farmacodinâmicos que avaliem a imunogenicidade da vacina e indiquem a dose, calendário e via de administração a considerar para os primeiros estudos clínicos. Não obstante, é importante equacionar os fatores do hospedeiro que podem influenciar a resposta imune: idade, anticorpos pré-existentes, nomeadamente maternos, estado nutricional, doenças coexistentes, imunossupressão e exposição a agentes infecciosos ⁽³⁷⁾.

Para a caracterização da resposta imune, requisitos mínimos devem ser cumpridos, como a recolha das amostras biológicas em intervalos apropriados e pré-estabelecidos e a seleção de metodologias validadas e reprodutíveis. Para avaliar diferenças na resposta imunitária, a vacina pode ser administrada a populações distintas, sob diferentes condições, por exemplo, doses, horários e formulações ⁽³⁷⁾. O objetivo da caracterização da resposta

imune à vacina é a sua comparação com a resultante da infeção natural. Informações adicionais sobre a caracterização de uma resposta imune são apresentadas na Figura 12.

- ◆ Resposta imune humoral:
 - Quantidade, classe, subclasse, função de anticorpos;
 - Relação entre anticorpos funcionais e não funcionais;
 - Descrição da cinética da resposta imune quanto ao tempo de latência, persistência de anticorpos, taxa de seroconversão, indução de resposta imune;
 - Especificidade e avidéz do epítopo;
- ◆ Resposta imune mediada por células:
 - Quantidade e qualidade da resposta das células T (células T reguladoras, células T de memória, citocinas e/ou outras).

Figura 12 - Informação necessária para a caracterização da resposta imune a uma vacina (de acordo com *Guideline on clinical evaluation of new vaccines*)⁽³⁷⁾.

A utilidade dos estudos de imunogenicidade relaciona-se com:

- Determinação da dose, sem excluir o risco de doses sub-ótimas, pelo que dados dose-resposta devem ser obtidos o mais cedo possível da população alvo⁽³⁷⁾.

- Determinação do cronograma de vacinação que deve ponderar a população alvo, perfil cinético, recomendações oficiais, variações geográficas, bem como o facto de uma protecção contínua exigir, à partida, a administração de mais do que uma dose. Para casos particulares, como é o caso dos viajantes, diferentes programas de vacinação primária devem ser explorados, dependendo do modo de uso. Nestes casos, além dos esquemas padrão, cronogramas de imunização acelerada podem ser estudados para uso naqueles que viajem num curto prazo de tempo ou apresentem atrasos na imunização⁽³⁷⁾.

- Avaliação da persistência de protecção e necessidade/períodos de doses de reforço. Agentes patogénicos que causam doenças rapidamente, habitualmente, exigem um certo nível de anticorpos em circulação para ocorrer protecção, enquanto noutros casos o declínio destes níveis não indica perda de protecção, se existir memória imune. Assim, estas recomendações devem basear-se no acompanhamento a médio-longo prazo, pelo que pode de ser integrado no dossiê o plano de estudo pós-AIM para determinação da necessidade de doses de reforço e dose ideal⁽³⁷⁾.

Eficácia

Os estudos clínicos também são importantes para estabelecer uma correlação imunológica entre o desenvolvimento de uma resposta imune para um antígeno e a eficácia protetora da vacina, baseada na medição de anticorpos funcionais, tanto a curto como longo prazo ⁽³⁷⁾.

A eficácia protetora de uma vacina define-se como a diminuição na chance de desenvolver a doença após a vacinação, face à chance dos não vacinados, determinada num estudo prospetivo randomizado controlado. Num estudo randomizado controlado, o grupo controlo pode receber um placebo ou vacinas alternativas, que não protegendo contra a doença, oferecem algum tipo de benefício e não é desejável que ao grupo controlo nada seja administrado, uma vez que quebra a intenção de um estudo duplamente cego. De outro modo, a eficácia pode ser estimada em estudos de coorte observacionais, pela ocorrência da doença a prevenir na população alvo ao longo do tempo, ou mesmo pela introdução sequencial da vacina em grupos de risco. No entanto, nem sempre estudos de eficácia pré-AIM são necessários ou viáveis, exemplificando, se for possível utilizando os dados imunológicos prever a proteção contra a infeção, se a estimativa não for viável pelo facto de a doença evitável ocorrer a uma taxa muito baixa que não permita um período de tempo razoável, ou no caso das doenças que ocorrem em surtos imprevisíveis e de curta duração. Nestes casos, uma justificação para a falta de dados deve ser concedida e a estimativa da eficácia pode basear-se em estudos prospetivos realizados durante campanhas de vacinação, após a autorização. O mesmo se aplica a estudos que não garantem resultados confiáveis, pelo que é possível estabelecer protocolos de vigilância e acordos com as autoridades de saúde onde o produto vai ser usado, para recolha e partilha de dados relativos à resposta à vacina. Também a necessidade da extrapolação de dados, pelo envolvimento de população, na sua totalidade, não residente na UE deve ser justificada ⁽³⁷⁾.

Os dados imunológicos obtidos em cada estudo devem ser apresentados detalhadamente e incluem a divulgação da taxa de respondedores, que se definem como os vacinados que apresentam uma resposta imune acima do limiar definido, existindo correlação imunológica ou vacinados que apresentam incremento na concentração ou no título de anticorpos, para correlações não estabelecidas. Os não respondedores devem ser caracterizados, nomeadamente, pela razão entre concentração e título de anticorpos ⁽³⁷⁾. Não obstante, qualquer que seja o objetivo do estudo, devem ser utilizados métodos de diagnóstico

validados, que sejam sensíveis, específicos e reprodutíveis. A detecção precisa e abrangente de casos é essencial, sendo requerida a utilização da mesma metodologia em todos os grupos de tratamento e durante todo o estudo ⁽¹⁷⁾. Assim, todo o desenho de estudo deve incluir os seus objetivos, os protocolos, *endpoints*, população alvo escolhida e tamanho da amostra. A detecção e confirmação de um caso representa a verdadeira falha de uma vacina e a análise da infeção ou progressão pode ser útil para compreender a possível relação com o cronograma de vacinação, fatores relacionados com o hospedeiro ou outros ⁽³⁷⁾.

Adicionalmente, caso a caso, devem ser considerados estudos de consistência lote a lote, necessários devido à variabilidade inerente e inevitável na forma final da vacina. Assim, a vacina de vários lotes deve ser testada, além de que os lotes utilizados em ensaios clínicos devem ser representativos da formulação ao longo da sua vida útil. Os lotes testados devem ser produzidos consecutivamente ou escolhidos aleatoriamente e a sua comparabilidade baseia-se em parâmetros imunológicos ⁽³⁷⁾.

A eficácia da vacina rVSV-ZEBOV inicialmente foi testada em adultos maiores de 18 anos, num estudo clínico de fase III conduzido na Guiné, segundo uma estratégia de vacinação em anel que integrou indivíduos de alto risco de infeção, por contacto com pacientes confirmados com o vírus. Foram incluídos 90 clusters em que 48 foram, aleatoriamente, designados para vacinação imediata e 42 foram aleatoriamente designados para vacinação ao 21º dia após o início do desenvolvimento da doença. Não se verificaram casos no grupo de vacinação imediata, pelo contrário no grupo de vacinação tardia foram verificados 16 casos e, assim, foi atribuída uma eficácia de 100 % (IC 95 %; $p= 0,0036$) ⁽³⁾. Além disso, os estudos clínicos demonstraram respostas imunes a longo prazo em indivíduos vacinados, pelo que se apontou um período de proteção de até 12 meses ⁽³⁸⁾.

Segurança

Para determinar a segurança da vacina, devem ser estabelecidos métodos e intervalos para recolher dados. Geralmente, os dados devem ser recolhidos após a administração da vacina, porque a maioria das reações adversas ocorre nos primeiros dias. As reações são integradas em categorias padronizadas, relacionadas com as características intrínsecas da vacina, resposta individual, resultante da administração, devido a erros de Boas Práticas de Fabrico, dose ou coincidências. Importa referir que quando a autorização é baseada em estudos de imunogenicidade, é pouco provável que seja possível identificar eventos raros,

porém os dados totais devem ser suficientes para determinar acontecimentos adversos locais e sistémicos, pelo que é recomendada uma amostra de pelo menos 3000 participantes ⁽³⁷⁾.

Em relação à vacina rVSV-ZEBOV os dados de segurança recolhidos nos ensaios clínicos indicam que a maioria dos efeitos adversos registados foram considerados leves e notificou-se febre ligeira, fadiga e dores de cabeça e musculares ⁽³⁸⁾. Paralelamente, existe um plano para lidar com eventos adversos graves como morte, condições de risco de vida, hospitalização, incapacidade e anomalia congénita que deverão ser comunicados às autoridades nacionais, OMS e Comité de Ética ⁽³⁸⁾. Os primeiros estudos envolveram apenas adultos maiores de 18 anos, devido à falta de dados que confirmassem a segurança da vacina. Posteriormente, em 2015, a OMS ofereceu o candidato a vacina a grupos de alto risco, crianças com mais de 6 anos, profissionais de saúde e trabalhadores da linha da frente, com mais de 16000 voluntários envolvidos ⁽³⁾. Mais recentemente, a Organização das Nações Unidas, partilhou a informação de que o candidato a vacina foi aprovado pelo, SAGE, para utilização em mulheres grávidas e lactentes, com base nos seus dados de segurança ⁽³⁹⁾.

Outras preocupações de segurança a considerar, se apropriado para o vetor, correlacionam-se com o relatório de avaliação do impacto ambiental, abordado no módulo I. É possível mencionar o potencial dos genes do vírus integrarem o genoma do hospedeiro, o potencial de despoletar doenças imunes, o potencial do vetor aumentar a suscetibilidade à infeção que é desejável prevenir, o potencial do vetor sofrer reversão da virulência, entre outras situações, que devem ser avaliadas o mais cedo possível no desenvolvimento clínico e, posteriormente, no período pós-aprovação ⁽³⁰⁾.

Finalmente, devem ser estabelecidos planos de monitorização, sistemas de Farmacovigilância e procedimentos de rastreabilidade, para contínua reavaliação da relação benefício-risco ⁽³⁷⁾.

Os restantes domínios que se enquadram no módulo 5 não foram abordados pela sua aplicabilidade transversal a todos os pedidos para obtenção de AIM. Ainda assim, pode destacar-se a necessidade de cumprimentos das Boas Práticas Clínicas, nomeadamente, os princípios e práticas aceites na condução de ensaios clínicos, cuja máxima é a proteção dos sujeitos envolvidos ⁽¹⁷⁾.

Jornada de um medicamento autorizado centralmente

Avaliação do medicamento

Antes da submissão do pedido para obtenção de AIM, os desenvolvedores podem reunir com a EMA para perceberem se cumprem os requisitos legais e regulamentares, bem como se possuem a informação necessária para que o seu pedido seja avaliado. Esta pré-submissão aumenta a qualidade dos pedidos e evita atrasos desnecessários ⁽⁴⁰⁾.

Sobre o pedido para obtenção de AIM, este é avaliado pelo CHMP que integra um representante de cada EM, bem como cinco peritos nomeados pela Comissão Europeia. Internamente ao Comité, dois membros são nomeados relator e correlator e realizam duas avaliações independentes, onde reúnem os dados disponibilizados e apresentam os seus juízos sobre incertezas e limitações. Consequentemente, são geradas questões, às quais os desenvolvedores têm que dar resposta, assim como resolver determinadas preocupações num prazo estabelecido. São também nomeados revisores que opinam sobre o método de avaliação do relator e correlator ⁽⁴⁰⁾. Não obstante, todos os membros do CHMP contribuem para a avaliação e, mesmo, peritos externos, profissionais de saúde e pacientes podem ser consultados. Os pacientes contribuem com as suas considerações sobre a doença e, sobretudo, com os riscos que consideram aceitáveis em prol dos benefícios esperados ⁽⁴¹⁾.

Relativamente ao tempo necessário para obtenção de AIM, é necessário considerar que após a submissão de um pedido válido, o CHMP dispõe de um máximo de 210 dias para avaliar o requerimento e emitir um parecer sobre se o medicamento deve ser ou não autorizado e transmiti-lo à Comissão Europeia. No entanto, estes 210 dias podem ser interrompidos por um ou dois momentos de paragem, períodos em que o desenvolvedor prepara as respostas às perguntas que lhe foram colocadas ⁽⁴⁰⁾.

A Comissão Europeia é a autoridade máxima para conceder uma AIM e dispõe de um período máximo de 67 dias após receber o parecer do CHMP para fazê-lo, caso o parecer seja positivo ⁽⁴⁰⁾.

Discussão a nível nacional para estabelecer condições de acesso e custos

Antes de um medicamento ser disponibilizado aos pacientes de um determinado país são decididos aspetos relacionados com as condições de acesso, preços e reembolsos a serem praticados a nível nacional. Neste caso, duas entidades desempenham um papel importante, a *Health Technology Assessment (HTA)* que avalia a eficácia relativa do novo medicamento em comparação com outros existentes e os pagadores de saúde que analisam a rentabilidade do medicamento e o impacto orçamental ⁽⁴¹⁾.

Conclusão

Em Portugal, o risco de doença Ébola é baixo e relaciona-se o com viagens para zonas endémicas. Assim, o potencial mercado português da vacina contra o Ébola pode estar associado à consulta do viajante.

Tratando-se a vacina rVSV-ZEBOV de uma nova substância ativa para tratar uma doença infecciosa, o pedido para obtenção de Autorização de Introdução no Mercado segue um procedimento centralizado. Desse modo, é garantido o acesso simultâneo dos países da comunidade europeia a um tratamento inovador, cujo alvo é uma doença com elevada taxa de mortalidade, ainda que endémica, sem alternativas terapêuticas.

A concessão da AIM tem por base a avaliação do CTD que compila as informações relativas à qualidade, segurança e eficácia da vacina. Existem *guidelines* que se aplicam, particularmente, a vacinas e transmitem as exigências a cumprir na sua avaliação. Neste caso, a vacina rVSV-ZEBOV trata-se de uma vacina vetorizada e, portanto, apresenta requisitos adicionais por se tratar de um organismo geneticamente modificado. Os estudos dos ensaios clínicos demonstraram eficácia de 100 % e segurança suficiente para a sua administração, inclusive, a mulheres durante a gravidez e a lactentes.

Adicionalmente, o plano para minimizar, gerir e monitorizar os riscos, integrado no processo de Farmacovigilância, é fundamental, pela sua contribuição na análise da segurança e eficácia a longo prazo, bem como para a contínua reavaliação da relação benefício-risco, em virtude da administração de vacinas a pessoas saudáveis.

O CTD submetido em conjunto com o pedido de AIM é avaliado pelo CHMP, que num prazo máximo de 210 dias transmite o seu parecer à Comunidade Europeia, autoridade máxima para a concessão da AIM.

Por último, e antes da vacina rVSV-ZEBOV entrar no mercado português é necessário estabelecer as condições de acesso, preços e reembolsos a serem praticados a nível nacional.

Referências Bibliográficas

- 1- WHO - **Ebola virus disease**, atual. 2019. [Acedido a 13 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- 2- BHARAT, T. A., NODA T., RICHES J.D., KRAEHLING V., KOLESNIKOVA L., BECKER S., KAWAOKA Y., BRIGGS J.A. - **Structural dissection of Ebola virus and its assembly determinants using cryo-electron tomography**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. ISSN 00278424. 109:11 (2012) 4275-4280.
- 3- ECDC - **Treatment and vaccines for Ebola virus disease**, atual. 2018. [Acedido a 14 de junho 2019]. Disponível na Internet: <https://ecdc.europa.eu/en/ebola-and-marburg-fevers/prevention-and-control/treatment-vaccines>
- 4- LEE J. E., SAPHIRE E. O. - **Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry**. Future Virology. ISSN 17460794. 4:6 (2009) 621-635.
- 5- GOODSELL, D. - **Ebola virus protein**, atual. 2014. [Acedido a 17 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://pdb101.rcsb.org/motm/178>
- 6- DGS - **Ébola. O que é?** [Acedido a 18 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ebola.dgs.pt/o-que-e-o-ebola.aspx>
- 7- MEDSCAPE - **Ebola Virus Infection**, atual. 2019. [Acedido a 18 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://emedicine.medscape.com/article/216288-overview>
- 8- UPTODATE - **Epidemiology and pathogenesis of Ebola virus disease**. [Acedido a 19 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-ebola-virus-disease#H2>
- 9- THE HISTORY OF VACCINE - **Ebola Virus Disease and Ebola Vaccines**, atual. 2018. [Acedido a 19 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/ebola-virus-disease-and-ebola-vaccines>
- 10- WHO - **Vaccines**. [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/topics/vaccines/en/>
- 11- APIFARMA - **As Vacinas**. [Acedido a 9 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/vacinas/Paginas/default.aspx>

- 12- WHO - **Revised working paper following AVAREF meeting February 2019 Roadmap for introduction and roll out of Merck rVSV-ZEBOV Ebola Virus Disease vaccine in African countries.** 2019. [Acedido a 27 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.who.int/medicines/news/2019/Merck_EVD_vax-intro-roadmap.pdf
- 13- AFRICA, WHO - **Burundi launches ebola vaccination campaign for health and front-line workers,** atual. 2019. [Acedido a 26 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.afro.who.int/news/burundi-launches-ebola-vaccination-campaign-health-and-front-line-workers?country=&name=>
- 14- EUROPEAN COMMISSION - **EU union register of medicinal products - frequently asked questions.** 2019. [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/register_faq.pdf
- 15- INFARMED - **Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado.** [Acedido a 23 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/-/procedimentos-de-aim?inheritRedirect=true>
- 16- ICH - **M4: The Common Technical Document** [Acedido a 26 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ich.org/products/ctd.html>
- 17- EUROPEAN COMMISSION - **Notice to applicant, Volume 2B: Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD).** 2006. [Acedido a 26 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
- 18- EUROPEAN COMMISSION - **EU Module 1 eCTD Specification.** 2017. [Acedido a 26 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/docs/EU%20M1%20eCTD%20Spec%20v3.0.2-corr-HHMG-20170502.pdf>
- 19- EMA - **Electronic product information for human medicines in the EU – draft key principles,** atual. 2019. [Acedido a 17 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/electronic-product-information-human-medicines-european-union-draft-key-principles_en.pdf
- 20- EMA SMPC ADVISORY GROUP - **A guideline on summary of product characteristics (SmPC),** atual. 2009. [Acedido a 19 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

- 21- EMA - **Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use**, atual. 2018. [Acedido a 20 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-aspects-included-product-information-vaccines-human-use-revision-1_en.pdf
- 22- COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) - **Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution**. 1998. [Acedido a 21 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following_en.pdf
- 23- EMA - **QRD TEMPLATES - QRD product-information annotated template**. 2019. [Acedido a 29 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-101-highlighted_en.pdf
- 24- EUROPEAN COMMISSION - **Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use**. 2009. [Acedido a 24 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf
- 25- EMA - **Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use**. 2018. [Acedido a 24 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf
- 26- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) - **Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)**. 2006 [Acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessments-medicinal-products-consisting-containing-genetically_en.pdf
- 27- COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) - **Note for guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier**. 1998 [Acedido a 1 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-summary-requirements-active-substances-part-ii-dossier_en.pdf

- 28- COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). - **Guideline on the scientific data requirements for a vaccine antigen master file (VAMF)**. 2003. [Acedido a 1 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-data-requirements-vaccine-antigen-master-file-vamf_en.pdf
- 29- COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) - **Guideline on requirements for vaccine antigen master file (VAMF) certification**. 2003. [Acedido a 1 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-vaccine-antigen-master-file-vamf-certification_en.pdf
- 30- EMA - **Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines**. 2009. [Acedido a 1 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf
- 31- GEISBER T. W., FELDMANN H. - **Recombinant vesicular stomatitis virus-based vaccines against Ebola and marburg virus infections**. Journal of Infectious Diseases. ISSN 00221899. 204:SUPPL. 3 (2011) 1075-1081.
- 32- ROBERTS A., BUONOCORE L., PRICE R., FORMAN J., ROSE J.K. - **Attenuated Vesicular Stomatitis Viruses as Vaccine Vectors**. Journal of Virology. 73:5 (1999) 3723-3732.
- 33- EMEA - **Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products**. 1996. [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf
- 34- COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) - **Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines**. 1997. [Acedido a 7 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-preclinical-pharmacological-toxicological-testing-vaccines_en.pdf

- 35- SHURTLEFF A. C., BAVARI S. - **Animal models for ebolavirus countermeasures discovery: what defines a useful model?** Expert Opinion on Drug Discovery. ISSN 17460441. 10:7 (2015) 685-702.
- 36- WONG G., MENDOZA E. J., PLUMMER F. A., GAO G. F., KOBINGER G.P., QIU X. - **From bench to almost bedside: The long road to a licensed Ebola virus.** Expert Opinion on Biological Therapy. ISSN 14711361. 18:2 (2015) 159-173.
- 37- COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS (CHMP) **Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines.** 2005. [Acedido a 20 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-evaluation-vaccines_en.pdf
- 38- WHO - **Ebola virus disease - Frequently Asked Questions**, atual. 2018. [Acedido a 19 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/faq-vaccine/en/>
- 39- ONU NEWS - **OMS autoriza uso de vacina experimental contra ebola em grávidas e lactantes**, atual. 2019. [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://news.un.org/pt/story/2019/02/1660901>
- 40- EMA - **Applying for EU marketing authorisation for medicinal products for human use.** [Acedido a 6 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/applying-european-union-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use_en.pdf
- 41- EMA - **From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine.** [Acedido a 6 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf