

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA E FARMÁCIA



**“Autorização de Introdução no
Mercado de novos medicamentos
em Portugal”**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Magnólia Isabel Gonçalves Ramos

Setembro de 2011

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA E FARMÁCIA



**“Autorização de Introdução no
Mercado de novos medicamentos
em Portugal”**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Magnólia Isabel Gonçalves Ramos

Setembro de 2011

Dissertação orientada por:

Professor Doutor Hélder Mota Filipe

Monografia apresentada à Universidade do Algarve
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Dedicatória

À minha Avó, umas das pessoas mais importantes da minha vida e que sempre acreditou que eu conseguiria chegar até aqui!

Agradecimentos

Aos meus pais, à minha família e aos meus amigos que tanto me ajudaram no processo de aprendizagem, percorrido até aos dias de hoje, e que contribuiu e muito para a construção da pessoa que sou. À Inês, um agradecimento especial por todo o apoio dado durante todos estes anos. A ti Francisco, muito muito obrigado por acreditares sempre em mim e, por toda a paciência e ajuda que me tens dado. Neste último ano que passou, tive o prazer de conhecer pessoas fantásticas que me ajudaram bastante, tanto a nível profissional como a nível pessoal, e é neste sentido que envio os meus sinceros agradecimentos à Doutora Ana Gomes, à Doutora Teresa Chitas e à Doutora Margarida Costa. Um especial agradecimento ao Professor Doutor Hélder Mota Filipe, por ter aceite ser meu orientador da monografia, por todo o apoio e ajuda prestada.

Resumo

Desde a fase da descoberta de um novo fármaco até ao seu registo, decorrem em média 10 a 12 anos e apenas uma em cada 3000 moléculas investigadas chega ao mercado. O ciclo de vida de um medicamento é assim composto por diversas etapas fundamentais para a caracterização da sua qualidade, eficácia e segurança. Estas etapas podem dividir-se em duas fases: pré comercialização e a pós-comercialização. O que divide estas duas fases é a Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

A AIM é concedida após um processo de avaliação técnico-científico rigoroso e complexo. Em Portugal, a autorização é concedida pelo INFARMED, I.P., após avaliação – por peritos e técnicos especializados – da documentação que comprova a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, segundo os requisitos aprovados pela União Europeia.

O sistema de Autorização de Introdução no Mercado pode funcionar através de diferentes procedimentos. Apenas a nível nacional, caso se pretenda que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado português (Procedimento Nacional), ou ser efectuado de forma concertada, entre os Estados-membros da União Europeia e a Comissão Europeia, constituindo o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. O sistema Europeu compreende três procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento em mais que um Estado-membro: Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, com características distintas do ponto de vista regulamentar.

Esta monografia pretende apresentar o processo de Autorização de Introdução no Mercado de novos medicamentos em Portugal, do ponto de vista técnico-científico e o papel do farmacêutico neste processo regulatório.

Summary

It takes an average 10 to 12 years since the discovery phase of a new medicinal product to its registration, and only one in every 3000 molecules investigated hits the market. The life cycle of a medicinal product is thus composed of several key steps to characterize the quality, efficacy and safety. These steps can be divided into two phases: pre and post-marketing. What divides these two phases is the Marketing Authorisation.

The Marketing Authorisation is granted after a strict and complex both technical and scientific evaluation process. In Portugal, the authorisation is granted by INFARMED, I.P., after evaluation - by experts and specialized technicians - of the documentation that proves the quality, safety and efficacy of the medicinal product, according to requirements approved by the European Union.

The system of marketing authorisation can work through different procedures. Only at national level if we want the medicinal product approved only for placement in the Portuguese market (National Procedure), or be made in concert between the Member States of the European Union and European Commission, representing the European System of Medicinal Products Evaluation. The system comprises three European procedures for granting of the marketing authorisation for a medicinal product in more than one Member State: Centralised Procedure, Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure, with distinct characteristics of a regulatory perspective.

This thesis aims to present the process of marketing authorisation of a new medicinal product in Portugal, from a technical and scientific perspective, and the pharmacist's role in this regulatory process.

Índice Geral

<i>Dedicatória</i>	3
<i>Agradecimentos</i>	4
<i>Resumo</i>	5
<i>Summary</i>	6
<i>Introdução</i>	14
<i>Capítulo I</i>	16
<i>Autorização de Introdução no Mercado</i>	16
1.1 - <i>Os diferentes Procedimentos de AIM</i>	16
1.2 - <i>Submissão do Pedido de AIM</i>	17
1.3 - <i>Documento Técnico Comum (CTD)</i>	17
1.4 - <i>Pós-Comercialização do medicamento</i>	18
<i>Capítulo II</i>	19
<i>Procedimento Nacional</i>	19
2.1 – <i>Procedimento de autorização</i>	20
2.1.1 – <i>Requerimento</i>	20
2.1.2 – <i>Instrução do processo</i>	21
2.1.3 – <i>Prazos</i>	23
2.2 - <i>Decisão do Infarmed sobre o pedido de autorização</i>	23
2.2.1 – <i>Indeferimento</i>	23
2.2.2 – <i>Autorização com condições</i>	24
2.2.3 – <i>Autorização</i>	24
2.3 – <i>Dispensa da apresentação de ensaios Pré-clínicos e Clínicos</i>	25
2.4 – <i>Titular e suas obrigações/responsabilidades</i>	26
2.5 – <i>Validade e Renovação da Autorização</i>	26
2.6 – <i>Alterações de AIM, Extensões e Transferência de propriedade</i>	27
2.7 – <i>Análise do número de processos de AIM, submetidos através de Procedimento Nacional, referente aos anos 2008, 2009 e 2010</i>	28
2.8 – <i>Taxas, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Nacional, no ano de 2010</i> ..	30
2.9 – <i>Resumo do processo de AIM por Procedimento Nacional</i>	31
<i>Capítulo III</i>	32
<i>Sistema Europeu</i>	32
3.1 – <i>Agência Europeia de Medicamentos (EMA)</i>	32
3.2 – <i>O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP)</i>	33
<i>Capítulo IV</i>	34
<i>Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado</i>	34
4.1- <i>Medicamentos excluídos</i>	35
4.2 – <i>Grupo de coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – CMD(h)</i>	36
4.3 – <i>Procedimento de Arbitragem</i>	37
4.4 – <i>Procedimento de Reconhecimento Mútuo</i>	38
4.4.1 – <i>Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro de Referência</i> 39	
4.4.2 - <i>Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado Membro Envolvido</i>	39
4.4.3 – <i>Discussão com o Estado-membro de Referência</i>	39

4.4.4 – Atualização do dossier e resumos gerais.....	40
4.4.5 – Pré-Submissão.....	41
4.4.6 – Submissão do pedido de AIM	41
4.4.7 – Validação do requerimento	42
4.4.8 – Indeferimento do requerimento	42
4.4.9 - Intervenção do CHMP - Arbitragem.....	43
4.4.10 – Finalização do procedimento	45
4.4.11 – Fluxograma do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....	46
4.5 – Procedimento Descentralizado.....	47
4.5.1 – Pré-Submissão.....	47
4.5.2 – Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro de Referência	48
4.5.3 - Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro Envolvido	49
4.5.4 – Etapa de Validação	49
4.5.5 - Etapa da Avaliação I	49
4.5.6 – Etapa de Avaliação II.....	50
4.5.7 – Finalização do procedimento	51
4.5.8 – Intervenção do CHMP – Arbitragem	51
4.5.9 - Fluxograma do Procedimento Descentralizado.....	53
4.6 – Procedimento após a finalização de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado.....	55
4.6.1 – Modificações da Autorização de Comercialização no EMR após finalização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo	55
4.6.2 – Renovações.....	55
4.6.3 – Extensões.....	55
4.7 - Análise do número de processos de AIM, submetidos através do Procedimento Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, referente aos anos 2008, 2009 e 2010... 56	56
4.8 - Taxas, referentes aos pedido de AIM, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, no ano de 2010	60
4.7 – Esquema comparativo do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado	61
Capítulo V	62
Procedimento Centralizado	62
5.1 – Medicamentos introduzidos por Procedimento Centralizado.....	62
5.2 – Pré-submissão.....	63
5.2.1 – Selecção de um perito Relator/Co-Relator.....	64
5.2.2 – Múltiplos pedidos de autorização	65
5.2.3 – O Nome do medicamento.....	65
5.2.4 – Equipa de Gestores da EMA	65
5.3 – Submissão do pedido de AIM.....	66
5.3.1 – O Dossier.....	67
5.4 – Validação do requerimento	67
5.4.1 – Indeferimento do requerimento	68
5.4.2 – Pagamento das taxas.....	69
5.4.3 – Gestão do pedido de AIM	69
5.5 – Análise dos medicamentos.....	70
5.6 – Inspeções Pré-Autorização	70
5.6.1 – Tipos de inspecção	71
5.6.2 – Calendário e Relatório da inspecção	71
5.7 – Avaliação do pedido pelo CHMP	72
5.7.1 – Informações adicionais requeridas pelo CHMP	72
5.7.2 – Explicação oral ou por escrito	73

5.7.3 – Retirada do pedido de AIM	73
5.8 – Parecer do CHMP	74
5.8.1 – Parecer favorável.....	74
5.8.2 – Autorização de Comercialização condicional e em circunstâncias excepcionais.....	75
5.8.3 – Parecer desfavorável.....	75
5.8.4 – Seguimento do parecer do CHMP.....	76
5.8.5 – Decisão negativa.....	77
5.9 - Fluxograma da Etapa de Avaliação do Procedimento Centralizado	78
5.10 - Procedimento após a finalização do Procedimento Centralizado	80
5.10.1 – Transferência.....	80
5.10.2 – Renovação	80
5.11 - Análise do número de processos de AIM, submetidos através do Procedimento Centralizado, referente aos anos 2008, 2009 e 2010.....	82
5.12 - Taxas, referentes aos pedido de AIM, através do Procedimento Centralizado, no ano de 2010	83
5.13 - Resumo do processo de AIM por Procedimento Centralizado	84
Capítulo VI.....	85
Pedido de Autorização de um Ensaio Clínico.....	85
6.1 – Comité de Ética.....	85
6.2 – Início de um Ensaio Clínico.....	86
6.3 – Retirada do pedido	87
6.4 – Atribuição de um número EudraCT.....	87
6.5 – Conclusão do Ensaio Clínico.....	87
Capítulo VII.....	88
Uso “Off Label” de Medicamentos	88
Conclusão.....	90
Bibliografia	95

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Nacional.	28
Tabela 2 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Nacional, no Ano de 2010.	30
Tabela 3 – Fluxograma do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.	46
Tabela 4 - Fluxograma do Procedimento Descentralizado.	53
Tabela 5 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.	56
Gráfico 3 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do procedimento de Reconhecimento Mútuo ¹	56
Tabela 6 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Descentralizado.....	57
Gráfico 4 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Descentralizado.	57
Gráfico 5 – Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2008.....	58
Gráfico 6 - Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2009.....	58
Tabela 7 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado.....	60
Tabela 8 - Fluxograma da Etapa de Avaliação do Procedimento Centralizado.....	78
Tabela 9 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Centralizado.	82
Tabela 10 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Centralizado.....	83
Tabela 11 – Tabela resumo dos diferentes tipos de Procedimentos de AIM	91
Tabela 12 - Tabela resumo dos tempos das várias fases de um pedido de AIM, do Tempo Total dos Procedimentos e dos Custos envolvidos.....	92

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Nacional.....	29
Gráfico 2 – Comparação do número de processos de AIM aprovados, de medicamentos genéricos e de outras bases legais, através do Procedimento Nacional.	29
Gráfico 3 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do procedimento de Reconhecimento Mútuo.	56
Gráfico 4 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Descentralizado.	57
Gráfico 5 – Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2008.....	58
Gráfico 6 - Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2009.....	58
Gráfico 7 - Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2010.....	59
Gráfico 8 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Centralizado.....	82

Índice de Figuras

<i>Figura 1 – Circuito interactivo do Medicamento de Uso Humano.</i>	<i>14</i>
<i>Figura 2 – Critérios científicos assegurados pela AIM.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 3 – Esquema relativo à instrução do processo, através do Procedimento Nacional.</i>	<i>22</i>
<i>Figura 4 - Esquema resumo do procedimento nacional para introdução de novos medicamentos em Portugal.</i>	<i>31</i>
<i>Figura 5 – Esquema do procedimento de arbitragem.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 6 – Esquema relativo à finalização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 7 - Esquema comparativo do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 8 – Esquema resumo do Procedimento Centralizado para introdução de novos medicamentos no EEE.....</i>	<i>84</i>

Índice de Abreviaturas

- AIM** – Autorização de Introdução no Mercado
- CE** – Comissão Europeia
- CEE** – Comunidade Económica Europeia
- CEIC** - Comissão de Ética para a Investigação Clínica
- CHMP** - Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de Uso Humano
- CMD(h)** - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human / Grupo de coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado
- COMP** - Comité dos Medicamentos Órfãos
- CTA** – Comité de Terapias Avançadas
- CTD** – Common Technical Document / Documento Técnico Comum
- CVMP** - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use / Comité de Medicamentos de Uso Veterinário
- e-CTD** - Electronic Common Technical Document / Documento Técnico Comum Eletrónico
- EEE** – Espaço Económico Europeu
- EM** – Estado(s) Membro(s)
- EME** – Estado(s) Membro(s) Envolvido(s)
- EMA** - European Medicines Agency / Agência Europeia de Medicamentos
- EMR** – Estado Membro de Referência
- EPAR** - European Public Assessment Report / Relatório Europeu de Avaliação Público
- FI** – Folheto Informativo
- GCP** – Good Clinical Practice / Boas Práticas Clínicas
- GMP** – Good Manufacturing Practice / Boas Práticas de Fabrico
- HMPC** - Committee on Herbal Medicinal Products / Comité de Medicamentos à Base de Plantas
- INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- NeeS** - Non e-CTD Electronic Submission / Documento Técnico Comum Não-Eletrónico
- PDCO** - Pediatric Committee / Comité Pediátrico
- RA** – Relatório de Avaliação
- RCM** - Resumo das Características de Medicamento
- RPS** - Relatórios Periódicos de Segurança
- SAWP** - Scientific Advice Working Party
- SIAMED** - Model System for Computer-assisted Drug Registration
- UE** – União Europeia

Palavras-Chave

Português

Inglês

- AIM	- MA
- CHMP	- CHMP
- CMD(h)	- CMD(h)
- Dossier	- Dossier
- EMA	- EMA
- Infarmed	- Infarmed
- Pedido de AIM	- MAA (Marketing Authorisation Application)
- Procedimento Centralizado	- Centralised Procedure
- Procedimento Descentralizado	- Decentralised Procedure
- Procedimento Nacional	- National Procedure
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo	- Mutual Recognition Procedure
- Requerente de AIM	- Marketing Authorisation Applicant

Introdução

O ciclo de vida de um medicamento é composto por diversas etapas que se podem dividir em duas fases fundamentais, a fase de pré-comercialização e a fase de pós-comercialização do medicamento. O que divide estas duas fases é a Autorização de Introdução no Mercado (AIM).



Figura 1 – Circuito interactivo do Medicamento de Uso Humano.^[1]

Durante a fase de pré-comercialização fazem-se estudos de investigação e desenvolvimento de novas moléculas, mas apenas 1 em cada 3000 moléculas investigadas chegam efectivamente a ser comercializadas. Durante esta fase decorrem, em média, cerca de 10 a 12 anos e são gastos cerca de 200 milhões de dólares.

A fase de investigação e desenvolvimento pode ser ainda subdividida em duas fases: a fase Pré-Clínica e a fase Clínica. Na fase Pré-Clínica são realizados diversos estudos *in vivo* (em animais) ou *in vitro* (em células ou órgãos isolados, por exemplo), que visam definir o perfil farmacológico, farmacocinético e toxicológico de novos medicamentos. Estes estudos têm como principal objectivo, demonstrar que numa fase seguinte poder-se-á realizar ensaios em seres humanos, com segurança. Depois de os

peritos testarem os novos fármacos, os que obtiverem um parecer positivo e promissor passam à fase seguinte, a fase Clínica.

Na fase Clínica são realizados estudos em seres humanos para avaliar a segurança e a eficácia do novo medicamento. Permitem determinar a dose, a frequência de administração bem como possíveis efeitos secundários. Esta fase é constituída por Ensaio Clínico de Fase I a IV, que são conduzidos de forma sequencial e de acordo com objectivos definidos. Para que o medicamento possa ser avaliado numa fase seguinte, os resultados da fase anterior têm de demonstrar um perfil de segurança aceitável, ou seja, a segurança dos doentes não pode ser colocada em risco e o novo medicamento terá que manter intactas as suas potencialidades, bem como o seu potencial terapêutico.

A avaliação técnico-científica é completada com Ensaio Farmacêutico – físico-químico, microbiológico, biológico – que têm início muito antes da fase Clínica e que podem prolongar-se se se efectuarem alterações à formulação, o que sucede com frequência durante a fase Clínica. A realização destes ensaios visa assegurar que todos os medicamentos autorizados no mercado possuem a máxima qualidade a nível do seu fabrico, cumprindo desta forma, todos os critérios exigidos.

A realização destes estudos torna-se fundamental para que numa fase seguinte se possa submeter às Autoridades Regulamentares um novo pedido de AIM.

O farmacêutico, pertencente às várias Autoridades Regulamentares, tem um importante papel no processo regulatório, sendo da sua competência as seguintes funções:

- ✓ Proceder à instrução dos processos de AIM;
- ✓ Autorizar o fabrico e importação de medicamentos;
- ✓ Classificar os medicamentos quanto ao regime de dispensa ao público;
- ✓ Ordenar a proibição de fabrico, importação, distribuição e comercialização;
- ✓ Ordenar a retirada do mercado de medicamentos e de produtos de saúde;
- ✓ Autorizar a instalação e funcionamento dos estabelecimentos farmacêuticos;
- ✓ Dirigir a instrução dos processos de pedidos de participação.^[1]

Capítulo I

Autorização de Introdução no Mercado

A Autorização de Introdução no Mercado é concedida após um processo de avaliação técnico-científica rigoroso e complexo. Em Portugal, a autorização é concedida pelo INFARMED, I.P., após avaliação, por peritos e técnicos especializados, da documentação que comprova a qualidade, segurança e eficácia, segundo os requisitos aprovados na União Europeia (UE).^[1]

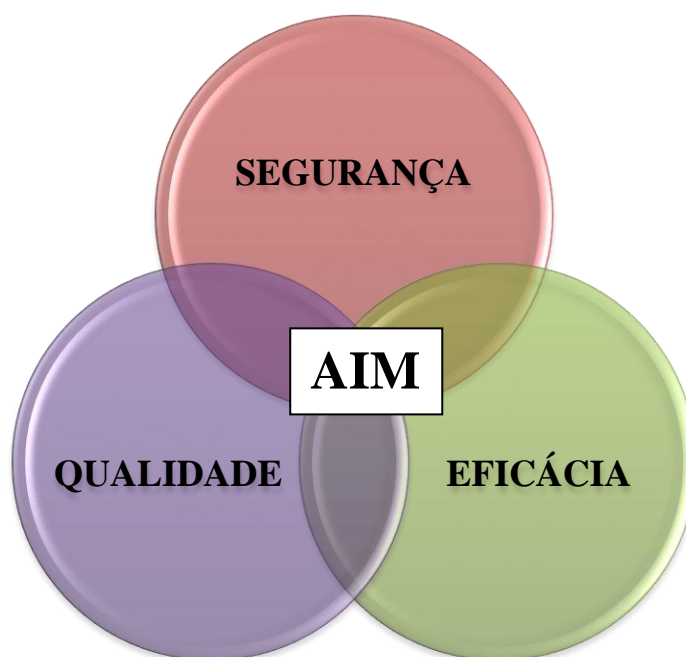


Figura 2 – Critérios científicos assegurados pela AIM.^[1]

1.1 - Os diferentes Procedimentos de AIM

O sistema de AIM, pode funcionar apenas a nível nacional, caso se pretenda que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado português – Procedimento Nacional – ou ser efectuado de forma concertada, entre os Estados-membros da UE e a Comissão Europeia, constituindo o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. O sistema europeu compreende três procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento em mais que um Estado-membro: Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, distintos entre si a nível regulamentar.

Independentemente do procedimento utilizado para a obtenção de uma AIM, previamente é sempre realizada uma avaliação técnico-científica para que possa garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado.

A AIM é necessária para a comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu (EEE). O titular de autorização de introdução no mercado é responsável pela AIM e tem que pertencer ao EEE. ^{[1], [2], [3], [4]}

1.2 - Submissão do Pedido de AIM

O INFARMED, I.P. juntamente com os restantes Chefes de Agências de Medicamentos da União Europeia definiram que a documentação de suporte ao pedido de AIM deverá ser apresentada no formato de um Documento Técnico Comum (CTD), em suporte electrónico. Assim, são permitidos os seguintes formatos de submissão de documentos:

- ✓ e-CTD (Electronic Common Technical Document)
- ✓ NeeS (Non e-CTD Electronic Submission)

A apresentação do Documento Técnico Comum é aplicável a todos os tipos de procedimentos de pedidos de AIM e tem como principal objectivo a harmonização da apresentação, estrutura e formato dos pedidos de AIM. A documentação de suporte a novos pedidos de AIM é aplicável a todos os tipos de produtos, tais como: novas entidades químicas, medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados de plasma, vacinas e medicamentos à base de plantas.

A partir de 1 de Janeiro de 2012, só será aceite a submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado no formato e-CTD, sendo que o formato NeeS será utilizado apenas durante o período de transição. ^[1]

1.3 - Documento Técnico Comum (CTD)

O Documento Técnico Comum está organizado em cinco módulos. O conteúdo do Módulo 1 é definido pela Comissão Europeia em colaboração com as autoridades competentes dos Estados-membros e a Agência Europeia do Medicamento. É

constituído pela informação administrativa, regional e nacional e inclui o formulário de AIM, o Resumo das Características de Medicamento (RCM) proposto, o Folheto Informativo proposto, a rotulagem proposta, entre outros.

O Módulo 2 inclui o Sumário Geral de Qualidade, o Sumário e a Avaliação Crítica da fase Pré-Clínica e Clínica, elaborados por peritos qualificados.

O Módulo 3 contém a documentação química, farmacêutica e biológica.

O Módulo 4 inclui os relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância activa e do medicamento.

O Módulo 5 contém os relatórios dos ensaios clínicos. ^[1]

1.4 - Pós-Comercialização do medicamento

Mesmo depois do medicamento estar no mercado, continua a ser alvo de contínua investigação e desenvolvimento sofrendo várias modificações ao longo do tempo. Após avaliação técnico-científica, estas modificações necessitam também de ser autorizadas pelo INFARMED ou pela Comissão Europeia, seguindo procedimentos já definidos e designados de Alterações aos termos de AIM.

A utilização do medicamento é monitorizada de forma contínua, nomeadamente no que respeita à sua segurança. Assim, os detentores da AIM devem apresentar periodicamente ao INFARMED ou à Comissão Europeia, os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) que reúnem todos os dados relativos à segurança do medicamento, num determinado período de tempo.

A AIM é válida por 5 anos. Ao fim deste tempo, é feita uma análise global aos vários RPS submetidos tendo como finalidade avaliar se a relação entre benefício/risco ainda se mantém favorável. Este procedimento é denominado de renovação da AIM. A partir desta data, a AIM terá validade ilimitada, caso não sejam apresentados razões de farmacovigilância relevantes.

A Organização Mundial de Saúde define Farmacovigilância como a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reacções adversas ou outras questões de segurança associadas ao medicamento. Entende-se por reacção adversa qualquer reacção

nociva e involuntária a um medicamento, que ocorra com doses geralmente utilizadas no Homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças, recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas.

Anteriormente à Autorização de Introdução no Mercado do medicamento, a monitorização decorre durante a fase de investigação, com a realização de ensaios clínicos. Na fase de Pós-comercialização do medicamento, a observação contínua do medicamento é feita principalmente na prática clínica com a ‘notificação espontânea’ de reacções adversas.

O sucesso do Sistema de Farmacovigilância depende da participação activa dos notificadores e do compromisso e empenho de várias parceiros, tais como, farmacêuticos, médicos, indústria farmacêutica, autoridades reguladoras, investigadores, doentes e o público em geral. As ‘notificações espontâneas’ devem ser enviados para a Autoridade de Saúde, INFARMED e Indústria Farmacêutica.

De entre os profissionais de saúde mencionados, destaca-se o importante papel do farmacêutico, que ao lidar directamente com o público dia a dia, consegue:

- ✓ Detectar novas reacções adversas medicamentosas;
- ✓ Suspeitar da alteração da frequência de reacções adversas já conhecidas;
- ✓ Detectar novas interacções medicamentosas;
- ✓ Reconhecer problemas de qualidade ou de ineficácia terapêutica;
- ✓ Reconhecer problemas inerentes ao modo de utilização do medicamento. ^{[1], [2],}

[3], [4]

Capítulo II

Procedimento Nacional

O Procedimento Nacional é utilizado quando se pretende que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado de um Estado-membro. Neste procedimento, os intervenientes são o requerente da AIM e a Autoridade Competente Nacional – INFARMED, I. P.. A instrução do processo do pedido de AIM por Procedimento Nacional está contemplada no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que estabelece o regime jurídico a que obedece a Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos de uso humano. Todos os pedidos de AIM devem fazer-se

acompanhar de informações e documentos mencionados na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. ^{[1], [5], [6]}

2.1 – Procedimento de autorização

2.1.1 – Requerimento

Como já foi mencionado anteriormente, a comercialização de medicamentos no território nacional está sujeita a autorização do órgão máximo do INFARMED. A entidade requerente de uma nova AIM através de Procedimento Nacional terá que preencher o Formulário do Pedido. No Formulário do Pedido consta a seguinte informação:

- ✓ Nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- ✓ Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado-membro;
- ✓ Nome proposto para o medicamento;
- ✓ Número de volumes que constituem o processo.

O requerimento deverá também ser acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa:

- ✓ Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento;
- ✓ Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- ✓ Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- ✓ Uma ou mais reproduções do projecto de resumo das características do medicamento, dos acondicionamentos e do folheto informativo;
- ✓ Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico;
- ✓ Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- ✓ Resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;

- ✓ Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância;
- ✓ Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;
- ✓ Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da CE respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;
- ✓ Cópia das AIM de medicamentos noutros EM, bem como das decisões de recusa de autorização, incluindo a respectiva fundamentação;
- ✓ Indicação dos EM em que tenha sido apresentado pedido de AIM para o medicamento em questão, incluindo cópias dos RCM e dos FI aí propostos ou autorizados;
- ✓ Comprovativo do pagamento da taxa devida.

O Formulário do pedido deverá ser preenchido e acompanhado de todas as informações importantes para a avaliação do medicamento e elementos referentes a qualquer teste ou ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico do medicamento, ainda que possam estar incompletos ou interrompidos.

Após o completo e correcto preenchimento do Formulário do Pedido, o sistema emitirá uma nota de pagamento da taxa correspondente. O requerente deverá liquidar o montante da nota de pagamento respectiva e preencher a declaração de pagamento para que o INFARMED proceda à validação do pagamento. É então emitida uma ordem de submissão por correio electrónico. ^{[1], [5], [6]}

2.1.2 – Instrução do processo

O INFARMED verifica, no prazo de 10 dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, caso seja necessário, poderá solicitar ao requerente mais informações, esclarecimentos ou documentos, sendo fixados novos prazos.

O requerimento pode ser considerado inválido no caso de:

- ✓ Não cumprimento das instruções aos requerentes;

- ✓ Não cumprimento do disposto na secção 2.1.1, referente à informação necessária no Formulário do Pedido.

Uma vez considerado inválido, o INFARMED comunicará ao requerente os fundamentos da invalidação do processo e procederá à devolução de 90% da taxa paga. O processo poderá ser levantado pelo requerente num prazo de 30 dias, após os quais o mesmo será destruído.

Caso o INFARMED não proceda à devolução do requerimento nem notifique o fornecedor para que este lhe forneça os elementos e esclarecimentos necessários, o pedido é então considerado válido. O requerente será notificado da validação do pedido e informado da data prevista para a conclusão do processo.

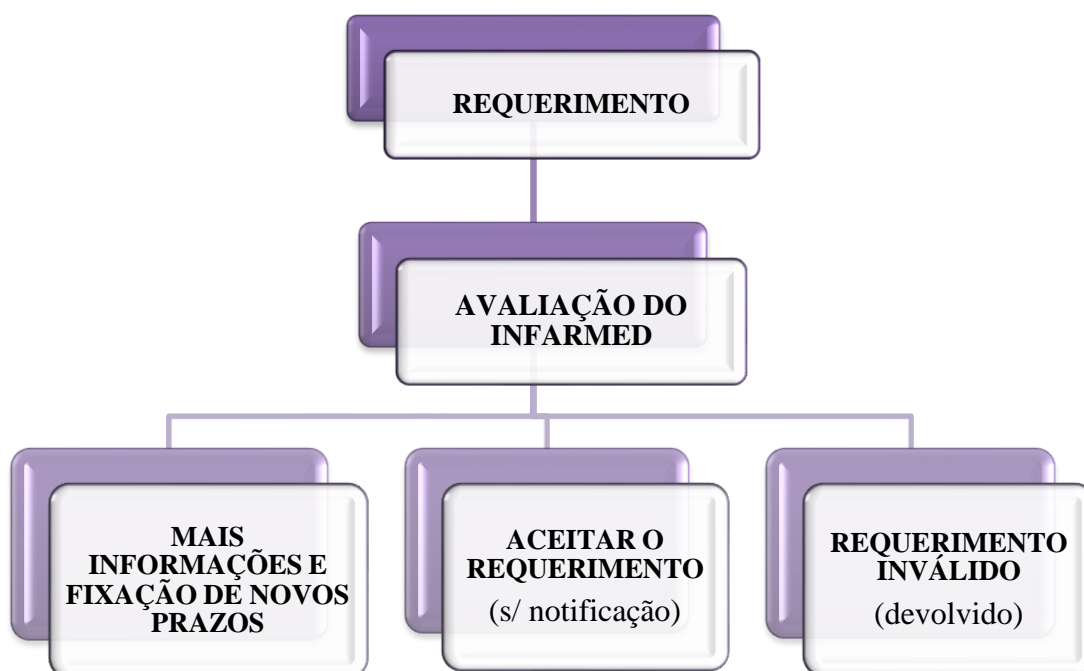


Figura 3 – Esquema relativo à instrução do processo, através do Procedimento Nacional. ^[1]

O estado do pedido de AIM por Procedimento Nacional pode ser acompanhado através da consulta da base de dados de Gestão de Pedidos de AIM, disponível na página do INFARMED. A entidade requerente de uma nova AIM deverá apresentar permanentemente os dados de segurança do medicamento bem como as decisões sobre AIM em outros países ou Estados- membros.

No decorrer do processo de autorização e após a apreciação do pedido, é feito um relatório de avaliação actualizado com observações referentes aos dados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos dos medicamentos.

Se houver conhecimento de que um pedido de AIM relativo ao mesmo medicamento se encontra em apreciação noutro Estado-membro, a Autoridade Competente Nacional suspende a instrução do pedido, notifica o requerente da AIM e a autoridade competente do Estado-membro em causa.

O INFARMED pode submeter ou exigir que o medicamento, as matérias-primas, os produtos intermediários ou outros, sejam analisados pelo laboratório oficial de comprovação da qualidade do Instituto ou a um laboratório idóneo, afim de certificar em ensaio laboratorial os métodos de controlo utilizados pelo fabricante. ^{[1], [5], [6]}

2.1.3 – Prazos

O INFARMED decide sobre o pedido de AIM no prazo de 210 dias, após recepção de um requerimento válido.

Este prazo suspende-se sempre que seja exigida a correcção de deficiências do requerimento, reiniciando-se com a recepção dos elementos em falta. O INFARMED pode solicitar ao requerente a prestação de esclarecimento e informações, bem como a transmissão dos documentos considerados necessários, sob pena de indeferimento. ^{[1], [5], [6]}

2.2 - Decisão do Infarmed sobre o pedido de autorização

2.2.1 – Indeferimento

O requerimento respeitante à AIM é indeferido sempre que sejam verificadas deficiências a nível do:

- Requerimento e Instrução do processo:

- ✓ Apesar de validado, o requerimento não foi apresentado em conformidade com o disposto na secção 2.1.1;

- ✓ O processo não está instruído de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, ou contém informações incorrectas ou desactualizadas.

- Medicamento:

- ✓ Composição qualitativa e quantitativa diferente da declarada;
- ✓ Segurança e eficácia não comprovadas;
- ✓ A relação Benefício/Risco é considerada desfavorável;
- ✓ O medicamento é susceptível de apresentar risco para a saúde pública.

O requerente será notificado com a devida justificação acerca do indeferimento do pedido de autorização no mercado. É de salientar que o requerente é responsável pela exactidão dos dados e documentos que apresenta. ^{[1], [5], [6]}

2.2.2 – Autorização com condições

Após audição do requerente, o INFARMED pode conceder a AIM sob condições, sendo definidos também prazos e datas de execução. Desta forma, a autorização é concedida sob condição de realização posterior de estudos complementares ou do cumprimento de regras especiais, nomeadamente a comunicação de reacções adversas. Anualmente, a autorização é reavaliada sendo função do titular de AIM requerer a sua reavaliação 90 dias antes do termo da autorização. ^{[1], [5], [6]}

2.2.3 – Autorização

Caso o INFARMED dê por aprovado o pedido de AIM, o requerente é notificado e a decisão sobre o pedido é divulgada publicamente, na página electrónica do INFARMED. A entidade competente nacional envia ao titular da autorização uma cópia do RCM, rotulagem, folheto informativo assim como o número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento. Simultaneamente são enviadas também, uma cópia da autorização juntamente com o RCM aprovado, à Agência Europeia do Medicamento - EMA. ^{[1], [5], [6]}

2.3 – Dispensa da apresentação de ensaios Pré-clínicos e Clínicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, a AIM de Medicamentos Genéricos está sujeita às mesmas disposições legais dos outros medicamentos. Um Medicamento Genérico é um medicamento com a(s) mesma(s) substância(s) activa(s), em termos de composição qualitativa e quantitativa, a mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que lhe serviu de referência. Entende-se por Medicamento de referência, o medicamento que já possui Autorização de Introdução no Mercado concedida após avaliação da documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos.

É dispensada a apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos sempre que o requerente de AIM provar que o medicamento, é um genérico de um medicamento de referência - demonstrando a bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade - que tenha sido autorizado num dos Estados-membros ou na Comunidade Europeia, há pelo menos oito anos. Os medicamentos genéricos só podem ser comercializados 10 anos após a autorização inicial do medicamento de referência, concedida apenas a nível nacional ou pela Comissão Europeia, ou 11 anos após a autorização inicial do medicamento de referência se nos primeiros 8 anos, o titular de AIM do medicamento de referência tenha obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas.

Caso se demonstre que a(s) substância(s) activa(s) de um medicamento têm eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável na Comunidade Europeia há, pelo menos dez anos, o requerente é também dispensado de apresentar os ensaios pré-clínicos e clínicos, que deverão ser substituídos por bibliografia científica adequada.

É necessária a apresentação dos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos sempre que se verifique um dos casos abaixo mencionados:

- ✓ A bioequivalência não pode ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade;
- ✓ O medicamento apresente alterações da(s) substância(s) activa(s), indicações terapêuticas, dosagem, forma farmacêutica ou via de administração, quando comparado com o medicamento de referência;

- ✓ Medicamento biológico semelhante a um medicamento biológico de referência não esteja de acordo com a definição de medicamento genérico.
- ✓ Se o medicamento possuir substâncias activas presentes em medicamentos já autorizados mas que ainda não tinham sido associadas a acção terapêutica. ^[1], [5], [6]

2.4 – Titular e suas obrigações/responsabilidades

O titular de AIM é responsável por:

- ✓ Comercialização do medicamento e de todas as responsabilidades legais da AIM;
- ✓ Comprovação da qualidade do medicamento;
- ✓ Notificação com a devida justificação, de qualquer decisão de suspensão da comercialização, ao INFARMED;
- ✓ Transmissão ao INFARMED de dados de farmacovigilância;
- ✓ Fornecimento ao INFARMED de quaisquer novas informações que possam implicar a modificação do medicamento;
- ✓ Normas que regem a rotulagem, folheto informativo e publicidade;
- ✓ Responder civil, contra-ordenacional e criminalmente pelos documentos e dados fornecidos. ^[1], [5], [6]

2.5 – Validade e Renovação da Autorização

A AIM tem validade de 5 anos, findo os quais poderá ser renovada. Após esta primeira renovação, a AIM é válida por tempo indeterminado, podendo o INFARMED exigir a renovação por um período de mais 5 anos caso se verifiquem razões de farmacovigilância. Compete ao titular de AIM requerer o pedido de renovação e conjuntamente com este deverá fornecer o projecto do RCM, rotulagem e folheto informativo na sua versão actualizada. O INFARMED toma a sua decisão tendo como base a reavaliação da relação benefício/risco e se esta ainda se mantém favorável. ^[1], [5], [6]

2.6 – Alterações de AIM, Extensões e Transferência de propriedade

As alterações dos termos de uma AIM concedida dependem de autorização da Autoridade Competente a nível nacional. São exemplos de alteração de AIM os pedidos de passagem a medicamento genérico de um medicamento que já detém um AIM no mercado ou a alteração de um elemento da rotulagem ou do folheto informativo não relacionado com o RCM, sendo este último decidido no prazo de 90 dias.

A modificação de uma ou mais substâncias activas assim como a modificação da dosagem, forma farmacêutica ou via de administração são exemplos de alterações que exigem um pedido de extensão. O nome do medicamento já existente, deve ser mantido aquando do pedido de extensão de AIM, para que se possa salvaguardar a possibilidade de apresentar um novo pedido de AIM, referente a um medicamento cujo nome e RCM já tenham sido autorizados e sejam diferentes do anteriormente mencionado.

A propriedade da Autorização de Introdução no Mercado pode ser transferida para um novo titular. O pedido de transferência de titular de uma AIM é apresentado ao INFARMED, que após reconhecer a validade do requerimento, decide no prazo de 60 dias. ^{[1], [5], [6]}

2.7 – Análise do número de processos de AIM, submetidos através de Procedimento Nacional, referente aos anos 2008, 2009 e 2010

Tabela 1 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Nacional. ^[7]

Base Legal \ Ano	2008	2009	2010
Completos -Inovadores/Novas substâncias activas	0	0	0
Completos - outros	4	4	4
Genéricos	427	399	332
Consentimento Informado	1	2	13
Uso bem estabelecido/ Extensões de linha/Híbridos	42	44	35
Aprovados (total)	474	449	384

Nota: Dossier Completo – Contém os resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;

Genérico – Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

Consentimento informado – Após a concessão de AIM, o titular da autorização pode consentir que a documentação farmacêutica, pré-clínica e clínica que figure no processo do medicamento seja utilizada para o exame de um pedido subsequente, relativo a um medicamento que tenha a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica;

Uso bem estabelecido – Substâncias activas do medicamento têm tido um uso clínico bem estabelecido na Comunidade Europeia há, pelo menos, dez anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável;

Híbrido – Medicamento que não está abrangido pela definição de medicamento genérico, ou que a bioequivalência não possa ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou no caso de alterações da(s) substância(s) activa(s), das indicações terapêuticas, dosagem, forma farmacêutica ou da via de administração relativamente às do medicamento de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos adequados devem ser apresentados.

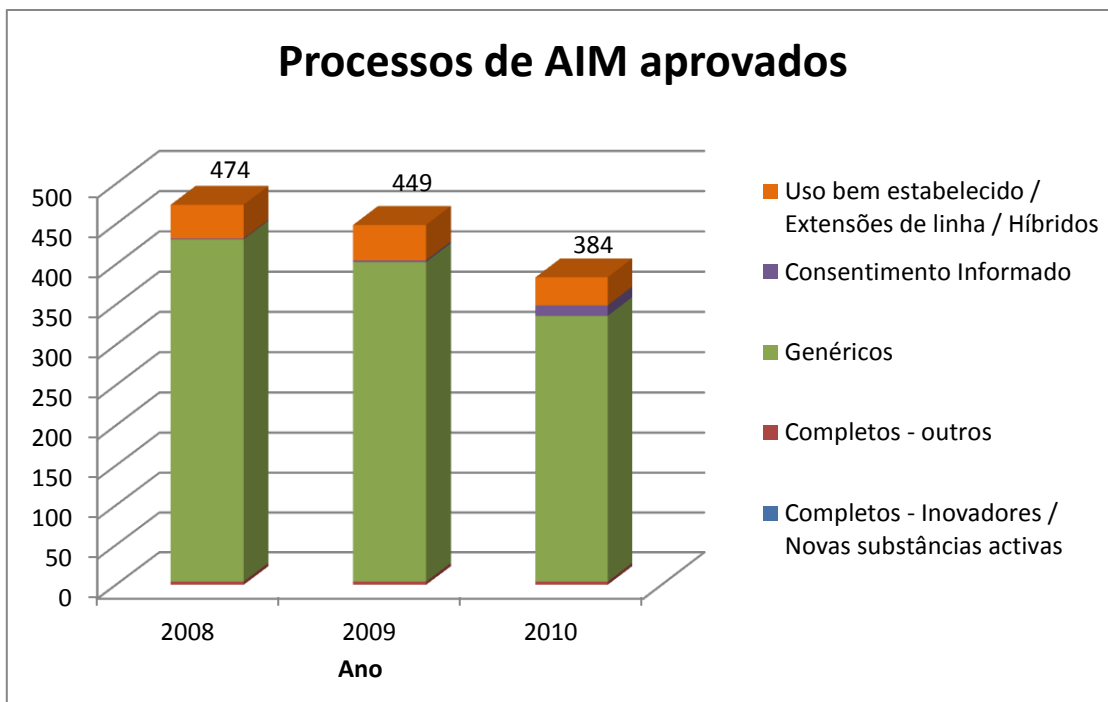


Gráfico 1 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Nacional. ^[7]

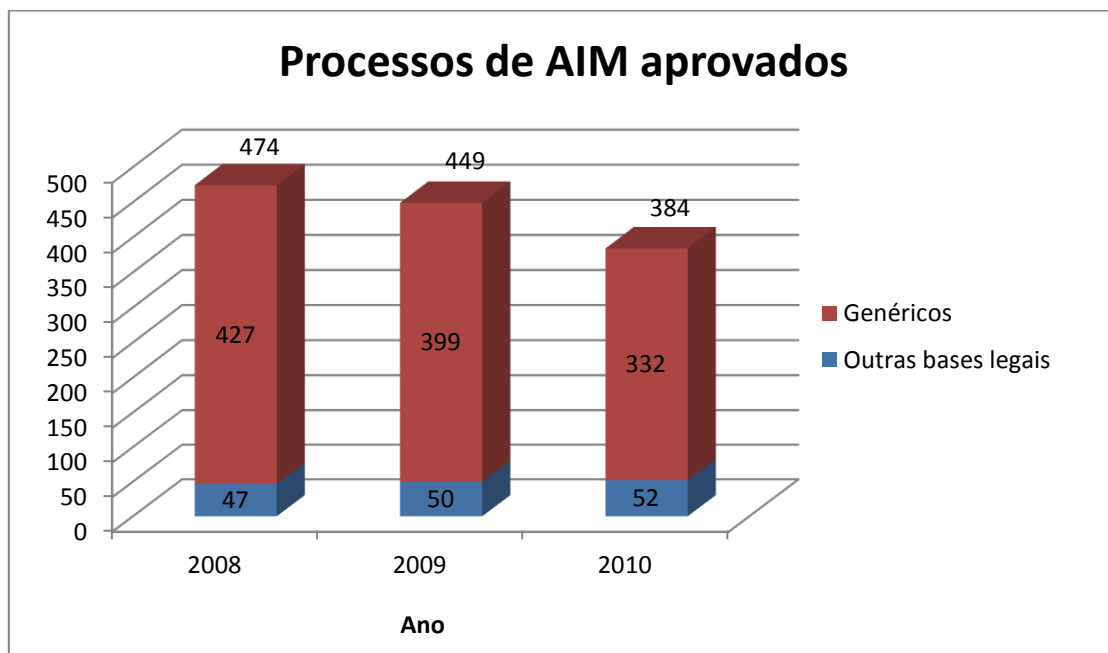


Gráfico 2 – Comparação do número de processos de AIM aprovados, de medicamentos genéricos e de outras bases legais, através do Procedimento Nacional. ^[7]

2.8 – Taxas, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Nacional, no ano de 2010

Tabela 2 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Nacional, no Ano de 2010. [8]. [9]

Completo	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	2.915,55 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 588,23 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	+ 1.759,56 €
Alínea a) e c) do art. 7º do DL n.º 72/91 de 8 de Fevereiro⁽¹⁾	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	1.759,56 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 291,56 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	+ 588,23 €
Apresentação subsequente de pedido de Reconhecimento Mútuo – Portugal como EMR	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	7.672,50 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 1.759,56 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	+ 2.046,00 €
Extensões de linha - alterações à substância activa	- Incluindo uma dosagem e uma forma farmacêutica	951,39 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 306,90 €
Extensões de linha - alteração de dosagem, forma farmacêutica, vias de administração	- Incluindo uma dosagem e uma forma farmacêutica	1.899,71 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 220,97 €

(1) Segundo o Artigo 7º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, são dispensados ensaios se se demonstrar que:

- O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado e que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento original consentiu que se recorra, com vista à apreciação do pedido, à documentação farmacológica, toxicológica ou clínica constante do processo original;
- O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado num dos Estados membros das Comunidades Europeias, a seguir designados por Estados- membros, há pelo menos seis anos, segundo as disposições comunitárias em vigor e já comercializado em Portugal, ou há pelo menos 10 anos, quando se trate de medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia.

2.9 – Resumo do processo de AIM por Procedimento Nacional

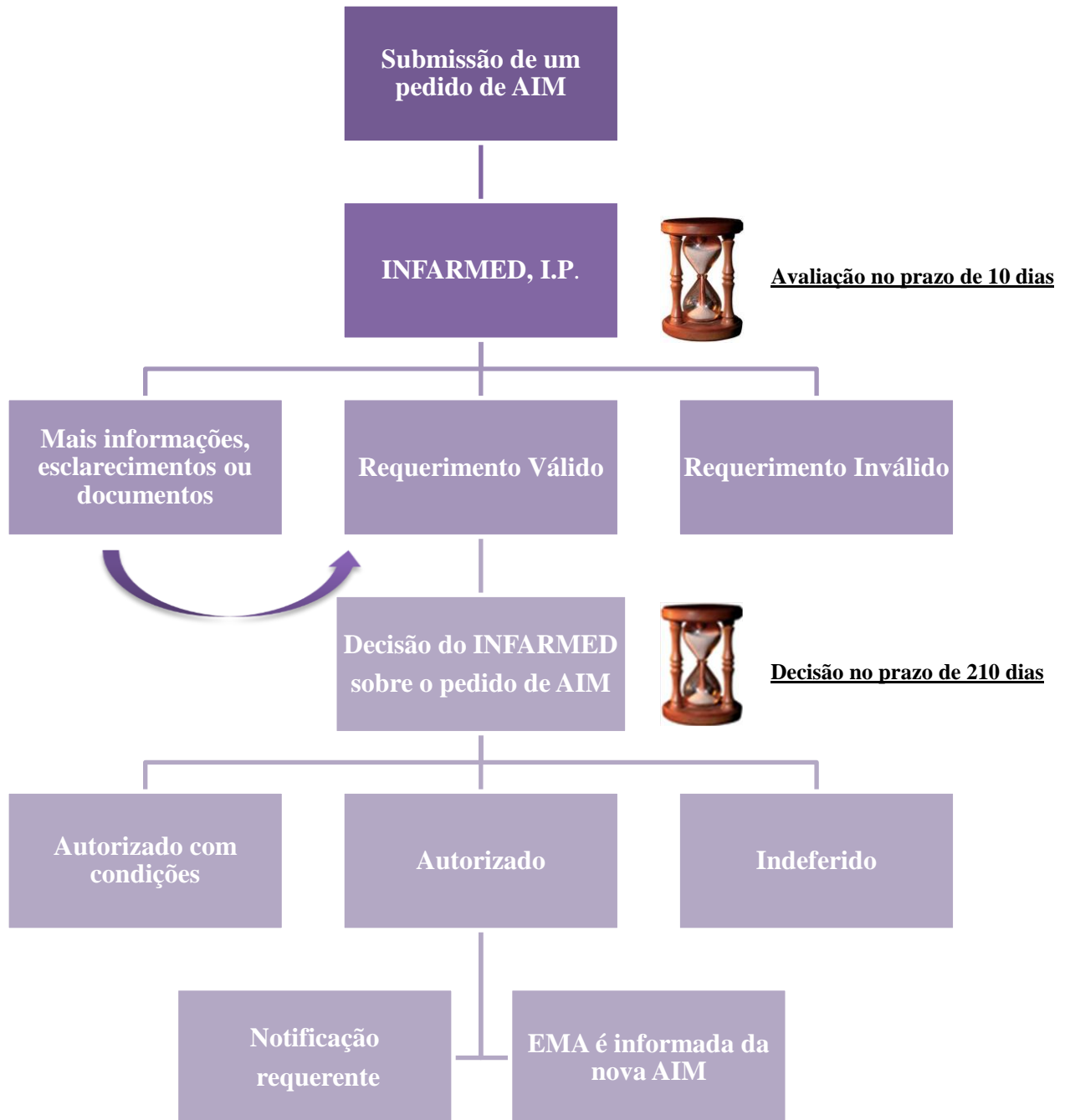


Figura 4 - Esquema resumo do Procedimento Nacional para introdução de novos medicamentos em Portugal. ^{[1], [5], [6]}

Capítulo III

Sistema Europeu

O sistema de AIM pode ser efectuado de forma concertada, entre os Estados-membros da UE e a Comissão Europeia, constituindo desta forma o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. O Sistema Europeu compreende 3 procedimentos para a concessão de AIM de um medicamento em mais do que um Estado-membro: Procedimento de Reconhecimento Mútuo, Procedimento Descentralizado e Procedimento Centralizado. [2], [5], [10]

3.1 – Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

Em 1993, e segundo o Regulamento (CEE) N.º 2309/93 de 22 de Julho, são estabelecidos os procedimentos comunitários de autorização de introdução no mercado e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e é instituída uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos que só entrou em actividade mais tarde, decorria o ano de 1995. O Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, actualmente em vigor, melhora o funcionamento dos procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado e altera alguns aspectos administrativos da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos. O nome dessa Agência Europeia é também alterado e simplificado para Agência Europeia de Medicamentos (EMA), sendo também designada por «Agência». A instituição deste novo Regulamento permitiu que todos os produtos farmacêuticos inovadores e seguros fossem introduzidos no mercado comunitário com maior brevidade.

A EMA é responsável pela protecção e promoção da saúde pública e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário. É também da responsabilidade desta Agência a avaliação científica dos pedidos de AIM de medicamentos apresentados a nível da UE. A Agência dispõe de uma rede de farmacovigilância que monitoriza de forma constante, a segurança dos medicamentos, e desempenha um importante papel na promoção da inovação e investigação da Indústria Farmacêutica. A Agência desempenha ainda um papel de arbitragem no âmbito de

procedimentos referentes a medicamentos aprovados pelos Estados-membros ou na avaliação feita pelos Estados-membros.

A Agência é dirigida por um Conselho de Administração independente, composto por 35 membros representantes dos Estados-membros, Comissão Europeia, Parlamento Europeu, profissionais de saúde e pacientes. São representantes de Portugal no Conselho de Administração da EMA, o INFARMED, I.P. e a Direcção Geral de Veterinária.

A Agência Europeia de Medicamentos é composta por 6 comités científicos, que se reúnem mensalmente, e cujo trabalho desenvolvido é a base da actividade da Agência. Todas as decisões ou pareceres destes comités são baseados em critérios científicos e visam determinar se os medicamentos da UE satisfazem as condições de qualidade, segurança e eficácia necessárias. Os comités científicos da EMA são:

- ✓ Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP);
- ✓ Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP);
- ✓ Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP);
- ✓ Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC);
- ✓ Comité Pediátrico (PDCO);
- ✓ Comité de Terapias Avançadas (CTA). ^{[2], [5], [10]}

3.2 – O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

O Comité de Medicamentos para Uso Humano – CHMP – faz parte da EMA e é responsável pela preparação das decisões ou pareceres da Agência sobre todas as questões relativas aos medicamentos de uso humano, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 já referido.

O CHMP desempenha um papel fundamental no processo de comercialização dos medicamentos na UE. No Procedimento Centralizado, o Comité avalia se as condições de emissão de uma AIM estão reunidas, ou seja, é responsável pela avaliação inicial dos medicamentos. O CHMP é também responsável pela avaliação de possíveis modificações ou alterações relativas aos processos de AIM. O Comité emitirá também um parecer sempre que houver desacordo no que respeita à avaliação dos medicamentos

para uso humano através do procedimento de reconhecimento mútuo. A segurança dos medicamentos já autorizados é avaliada através da colaboração de várias entidades da UE: entidade competente a nível nacional, profissionais de saúde e empresas farmacêuticas. O CHMP desempenha um importante papel a nível da farmacovigilância, monitorizando as notificações de reacções adversas dos medicamentos autorizados e, quando necessário, emite recomendações à Comissão Europeia para que se altere, suspenda/retire do mercado, um medicamento já autorizado.

O CHMP publica um relatório de avaliação científico designado de Relatório Europeu de Avaliação Pública (EPAR) para cada um dos medicamentos autorizados através do Procedimento Centralizado. Este relatório científico esclarece a forma como o Comité de Medicamentos para Uso Humano avaliou os estudos realizados, emitindo no final recomendações acerca do uso do medicamento.

Para além das actividades já mencionadas, o CHMP presta aconselhamento científico às empresas e assistência na elaboração de protocolos no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos, elabora directrizes científicas e de regulamentação para a indústria farmacêutica e coopera com parceiros internacionais, relativamente à harmonização dos requisitos regulamentares para os medicamentos. ^{[2], [5], [10]}

Capítulo IV

Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado são utilizados quando se pretende adquirir um pedido de autorização de comercialização de um medicamento em mais do que um Estado-membro. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo tem como base decisões nacionais já existentes e o passo inicial deste procedimento é a obtenção de uma AIM num Estado-membro da UE, sendo designado de Estado-membro de Referência (EMR). O EMR realiza uma primeira avaliação e aprova o medicamento a nível nacional. O Procedimento Descentralizado aplica-se quando um medicamento não possui AIM em nenhum Estado-membro. O

pedido de AIM é submetido em vários Estados-membros – Estados-membros envolvidos (EME) - em simultâneo e um deles será nomeado o EMR. As entidades que intervêm nestes dois procedimentos são: EMR, EME, CMD(h) e CHMP. A instrução do processo do pedido de AIM por Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado está contemplada no Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário. Todos os pedidos de AIM devem fazer-se acompanhar de informações e documentos mencionados na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.1- Medicamentos excluídos

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado não são utilizados, para a obtenção de uma AIM, nos seguintes casos:

- ✓ Medicamentos cuja autorização tenha que ser obrigatoriamente através do Procedimento Centralizado, como por exemplo, medicamentos resultantes de processos biotecnológicos, medicamentos que contenham substâncias activas inteiramente novas, medicamentos órfãos e medicamentos de terapia avançada;
- ✓ Medicamentos que já tenham sido submetidos através do Procedimento Centralizado, independentemente de o requerimento ter sido considerado válido, inválido ou que o requerente tenha retirado a sua candidatura depois de uma avaliação prévia dos documentos apresentados, por parte da EMA. Caso o requerente apresente novas informações, esclarecimentos e documentos baseados em novos estudos pré-clínicos e clínicos, o pedido é considerado um novo processo;
- ✓ Medicamentos Homeopáticos - medicamento obtido a partir de substâncias denominadas de matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num EM, e que pode conter vários princípios;

- ✓ Medicamentos especiais, de registo de utilização tradicional para medicamentos à base de plantas que não se encontram abrangidos no Artigo 16.º da Directiva 2001/83/CE. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.2 – Grupo de coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – CMD(h)

O grupo de coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – CMD(h) – iniciou a sua actividade em 1995 após uma revisão da Legislação Farmacêutica, segundo a qual a Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 altera a Directiva 2001/83/CE. O CMD(h) começou por ser apenas um grupo informal que após a adopção da Directiva 2004/27/CE é renomeada de grupo de coordenação. O CMD(h) é composto por um representante de cada Estado-membro (incluindo Noruega, Islândia e Liechtenstein), nomeados por um período de renovação de 3 anos. O grupo de coordenação encontra-se em reuniões mensais na EMA, que contam com a presença de representantes da Comissão, director da EMA, membros do secretariado da EMA e representantes das autoridades competentes de cada Estado-membro.

De acordo com o previsto na revisão da Legislação Farmacêutica, o CMD(h) é responsável por:

- ✓ Tratar de questões processuais e científicas relativamente aos procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado;
- ✓ Avaliar os pontos de desacordo entre os Estados-membros em relação ao Relatório de Avaliação, RCM do produto, rotulagem ou FI sobre razão de ‘Potencial Risco para a Saúde Pública’, no âmbito dos dois procedimentos já referidos;
- ✓ Facilitar o diálogo entre os Estados-membros e superar eventuais dificuldades que possam existir;
- ✓ Fixar anualmente, uma lista de medicamentos para os quais devem ser elaborados RCM, afim de promover a harmonização das autoridades de comercialização em toda a Comunidade;

- ✓ Facilitar a resolução de questões processuais e científicas resultantes de variações e renovações dos procedimentos em questão, de forma a manter a harmonização da autorização de comercialização;
- ✓ Submeter questões e referências ao CHMP para arbitragem;
- ✓ Harmonizar a interpretação das directivas e regulamentos;
- ✓ Emissão de relatórios periódicos de segurança, responsabilidade conjunta com o grupo de farmacovigilância do CHMP;
- ✓ Elaborar o seu próprio relatório interno, para aprovação pelos chefes da EMA e da Comissão. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.3 – Procedimento de Arbitragem

Caso exista desacordo entre os Estados-membros nos Procedimentos de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Centralizado, o grupo de coordenação irá encaminhar o assunto para a EMA/CHMP, com a devida justificação pormenorizada para a discordância, afim de se proceder à arbitragem.

Todos os membros do CHMP serão envolvidos tanto no processo de avaliação como na emissão de um parecer, durante o processo de arbitragem. Os Estados-membros em que o medicamento já possua AIM ou que a autorização esteja pendente, devem obrigatoriamente tomar medidas baseando-se na decisão da Comissão sobre a arbitragem, no prazo de 30 dias. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

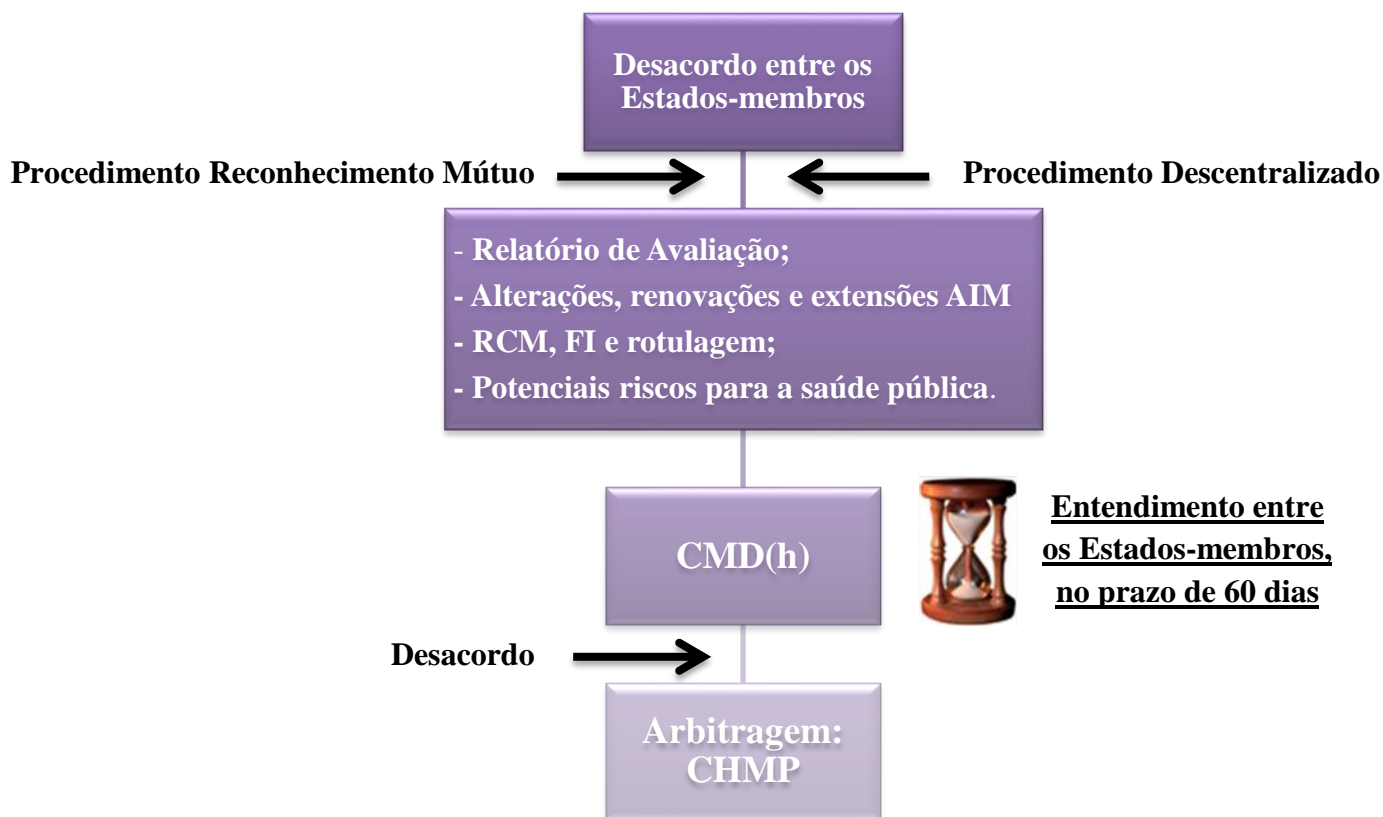


Figura 5 – Esquema do procedimento de arbitragem.

4.4 – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo aplica-se aos pedidos apresentados à Autoridade Competente Nacional – INFARMED, I. P. – com vista ao:

- Reconhecimento noutro Estado-membro de uma AIM concedida em Portugal;
- Reconhecimento em Portugal de uma AIM concedida noutro Estado-membro.

Os principais passos a serem seguidos perante um Procedimento de Reconhecimento Mútuo são:

- ✓ Validação Nacional –Procedimento Nacional – pelo EMR (210 dias);
- ✓ Elaboração/actualização de um Relatório de Avaliação pelo EMR (90 dias);
- ✓ Validação pelos Estados-membros Envolvidos;
- ✓ Aprovação pelos EME (90 dias);
- ✓ Se necessário, discussão ao nível do CMD(h);

- ✓ Se necessário, encaminhar para o CHMP/EMA – arbitragem;
- ✓ Autorização de Introdução no Mercado. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.1 – Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro de Referência

O Infarmed actua na qualidade de EMR quando a primeira autorização do medicamento objecto do Procedimento de Reconhecimento Mútuo tiver sido concedida em Portugal. O titular de AIM solicita ao EMR que prepare um Relatório de Avaliação sobre o medicamento ou, se necessário, que actualize o Relatório de Avaliação existente. Dentro de 90 dias a contar da recepção de um pedido válido, o EMR enviará o Relatório de Avaliação, juntamente com o RCM, FI e rotulagem aprovados, aos EME e ao requerente. No prazo de 90 dias após a recepção dos documentos referidos, os EME aprovam o Relatório de Avaliação, o RCM, FI e rotulagem, e dão conhecimento deste facto ao EMR. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.2 - Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado Membro Envolvido

Caso a Autoridade Competente Nacional – INFARMED – não actue na qualidade de EMR, este aprova no prazo de 90 dias após a recepção de um pedido válido, o relatório de avaliação e os restantes documentos já referidos anteriormente, elaborados pelo EMR. Esta decisão é comunicada posteriormente ao EMR. Se o EMR verificar a existência de um acordo entre os vários Estados-membros acerca do pedido, o INFARMED concede a autorização no prazo 30 dias. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.3 – Discussão com o Estado-membro de Referência

Antes de submeter um novo pedido de AIM através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, o requerente deverá informar o EMR da sua intenção. A discussão com o EMR deverá ser feita com antecedência e, documentos como o dossier e resumos gerais deverão ser apresentados. O EMR deve certificar-se que o dossier

apresentado pelo titular da autorização de comercialização em outros Estados-membros é semelhante ao que lhe foi apresentado, para obter a 1ª AIM.

Quando se pretende submeter um novo pedido de AIM através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo de um medicamento genérico, o requerente deverá considerar cuidadosamente acerca da escolha do medicamento de referência do seu medicamento genérico e, discutir esta escolha com o EMR. O requerente deverá demonstrar que o medicamento genérico é bioequivalente ao medicamento de referência. Os restantes Estados-membros deverão verificar a demonstração de bioequivalência, independentemente de o medicamento de referência possuir ou não a autorização de comercialização em todos os EME. A autoridade competente nacional do Estado-membro que concedeu a AIM do medicamento de referência, comunicará dentro de um período de um mês, a confirmação de que o medicamento de referência está ou foi autorizado e juntamente com esta confirmação fornecerá a devida composição do mesmo assim como a documentação relevante, como o RCM e informações acerca da data da autorização. Informações como a biodisponibilidade ou estudos de bioequivalência do medicamento de referência serão descritas no Relatório de Avaliação apresentado pelo EMR, indicando a composição qualitativa, quantitativa e especificações do produto acabado. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.4 – Actualização do dossier e resumos gerais

Após ser concedida a autorização de comercialização, o titular de AIM deverá actualizar continuamente o processo, atendendo ao progresso técnico e científico e, introduzir qualquer alteração que seja necessária para o fabrico e controlo do medicamento. As alterações são sujeitas a uma aprovação da autoridade competente do EME. Se o titular de AIM achar conveniente que se façam alterações no RCM, FI ou rotulagem, essas modificações deverão ser aprovadas pelo EMR.

Como já foi mencionado anteriormente, o titular de AIM deve avisar previamente o EMR da sua intenção em introduzir um medicamento através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. Além disso, recomenda-se que o requerente discuta com o EMR caso o medicamento já tenha obtido a sua 1ª AIM há algum tempo e se os dados Pré-clínicos e Clínicos ainda se encontram actualizados. Após o titular de

autorização de comercialização actualizar e introduzir as variações necessárias no dossier, resumo geral, este deve pedir que o EMR actualize ou escreva o Relatório de Avaliação para que este seja apresentado aos EME. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.5 – Pré-Submissão

No prazo de 90 dias após a recepção dos documentos necessários, os EME aprovam o Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem e dão conhecimento deste facto ao EMR. O titular de AIM deve assegurar que:

- ✓ O produto submetido é considerado um medicamento em todos os EME e não um cosmético, suplemento alimentar, dispositivo médico ou biocida;
- ✓ O medicamento é passível de ser submetido através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo;
- ✓ Os módulos 3,4 e 5 do dossier se encontram devidamente actualizados;
- ✓ Existem evidências clínicas disponíveis que apoiam as indicações mencionadas no RCM, FI e rotulagem, ou, trata-se de um procedimento de registo para medicamentos homeopáticos;
- ✓ Caso se trate de um medicamento genérico, não deverá existir um medicamento que seja ou tenha sido autorizado num Estado-membro por um período de mais de 6 ou 10 anos após o pedido de autorização do medicamento de referência (de acordo com a Directiva 2001/83/CE) ou por não menos de 8 anos caso o pedido de autorização do medicamento de referência tenha sido submetido após a aplicação da Directiva 2004/27/CE;
- ✓ Variações ou renovações ao pedido de autorização original, foram autorizadas pelo EMR, antes do início do procedimento;
- ✓ O RCM, FI e rotulagem devem estar disponíveis na língua nacional do EMR assim como as traduções apropriadas. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.6 – Submissão do pedido de AIM

O titular de AIM deverá submeter às autoridades competentes de cada EME, o novo pedido de AIM. O requerimento deverá conter informações e documentos referidos nos Artigos 8º, 10º, 10ºA, 10ºB, 10ºC e 11º da Directiva 2001/83/CE e deverá

incluir uma lista de todos os EME. O titular da autorização de comercialização deve garantir que tanto o processo como o RCM, FI e rotulagem são idênticos aos aceites pelo EMR e EME. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.7 – Validação do requerimento

Como já mencionado anteriormente, o EMR prepara ou actualiza o Relatório de Avaliação, no prazo de 90 dias, após a recepção de um pedido válido. O EMR necessita de actualizar o Relatório de Avaliação feito durante a avaliação inicial, incluindo todas as variações e informações adicionais relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, de forma a manter coerentes a evolução do processo e o relatório de avaliação. O EMR notifica o titular de AIM, quando o Relatório de Avaliação estiver pronto e, o relatório juntamente com o RCM, FI e rotulagem deverão ser enviados aos EME e ao titular de AIM. A validação do pedido de AIM é iniciada pelos EME quando o requerente confirma as datas de envio do respectivo dossier para o EMR e EME assim como o envio do Relatório de Avaliação para todos os EME. O requerimento é validado no prazo de 14 dias, sendo verificada toda a documentação, traduções necessárias e é efectuado o pagamento das taxas. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.4.8 – Indeferimento do requerimento

Caso um Estado-membro não aprove algum dos documentos referidos devido ao medicamento constituir um ‘Potencial Risco Grave para a Saúde Pública’, deverá enviar justificação pormenorizada dos motivos da sua posição, ao EMR, EME e ao requerente/titular de AIM. Os elementos da discordância são comunicados ao grupo de coordenação. Os EME devem chegar a um acordo sobre quais as medidas a adoptar e, permitir que o requerente exponha a sua opinião oralmente ou por escrito.

Passados 60 dias da apresentação dos elementos de discordância, e caso os Estados-membros tenham chegado a um acordo, o EMR reconhece o acordo feito, encerra o procedimento e comunica ao requerente a decisão tomada. Se por outro lado, os Estados-membros não chegarem a acordo, no prazo de 60 dias, o CMD(h) encaminha o assunto para a EMA/CHMP, com a devida justificação pormenorizada para a

discordância, afim de se proceder à arbitragem. Deverá ser enviada uma cópia ao requerente/titular de AIM.

Assim que o requerente de AIM seja informado de que o assunto foi encaminhado para a EMA, deverá enviar de imediato para a Agência uma cópia das informações e documentos referidos nos Artigos 8º, 10º, 10ºA, 10ºB, 10ºC e 11º da Directiva 2001/83/CE. Os documentos apresentados devem incluir uma lista dos Estados-membros envolvidos pelo pedido. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.4.9 - Intervenção do CHMP - Arbitragem

A intervenção do Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência, poderá ser solicitada sempre que se verifique uma das seguintes situações:

- ✓ O acordo entre os EME não seja alcançado no seio do CMD(h), no prazo de 60 dias;
- ✓ O interesse comunitário o justifique;
- ✓ Caso tenham sido apresentados dois ou mais pedidos de AIM de um dado medicamento e os Estados-membros tenham tomado decisões divergentes relativamente à sua autorização, suspensão ou revogação. Um Estado-membro, a Comissão ou o requerente/titular de AIM podem submeter a questão ao CHMP.

O CHMP irá deliberar sobre o assunto e emite um parecer fundamentado, no prazo de 60 dias, a contar da data em que o assunto lhe for submetido. Para analisar a questão, o CHMP nomeia como relator um dos seus membros, definindo as suas tarefas e prazos de execução. Antes de emitir o seu parecer, o CHMP deve dar ao requerente/titular de AIM a possibilidade de apresentar explicações orais ou escritas dentro de um prazo fixo pelo Comité ou, caso se justifique, o CHMP poderá suspender o prazo previsto afim de permitir que o requerente/titular de AIM prepare as suas explicações. O parecer do CHMP deve ser acompanhado pelo projecto do RCM, bem como pelos projectos de rotulagem e FI.

A EMA deverá informar de imediato o requerente/titular de AIM quando o CHMP verificar que:

- ✓ O pedido de AIM não satisfaz os critérios de autorização;
- ✓ O RCM do medicamento proposto não está de acordo com o Artigo 11º da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ A autorização deve ser concedida sob certas condições, sendo necessário proceder-se à farmacovigilância;
- ✓ A autorização deve ser suspensa, alterada ou revogada.

O requerente/titular de AIM poderá, no prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, notificar a Agência afim de se proceder à revisão do parecer. No prazo de 60 dias a contar da recepção do pedido de revisão, o CHMP revê o seu parecer.

Após 15 dias a contar da aprovação do pedido de revisão, a Agência envia aos Estados-membros, à Comissão e ao requerente/titular de AIM o parecer definitivo do CHMP, acompanhado de um relatório que descreve a avaliação do medicamento e as conclusões. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.4.10 – Finalização do procedimento

Os EME e o EMR concedem, revogam ou alteram a AIM afim de se cumprir o disposto na decisão, no prazo de 30 dias após a sua notificação, devendo informar a CMD(h) e a EMA/CHMP que posteriormente informará a Comissão Europeia. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

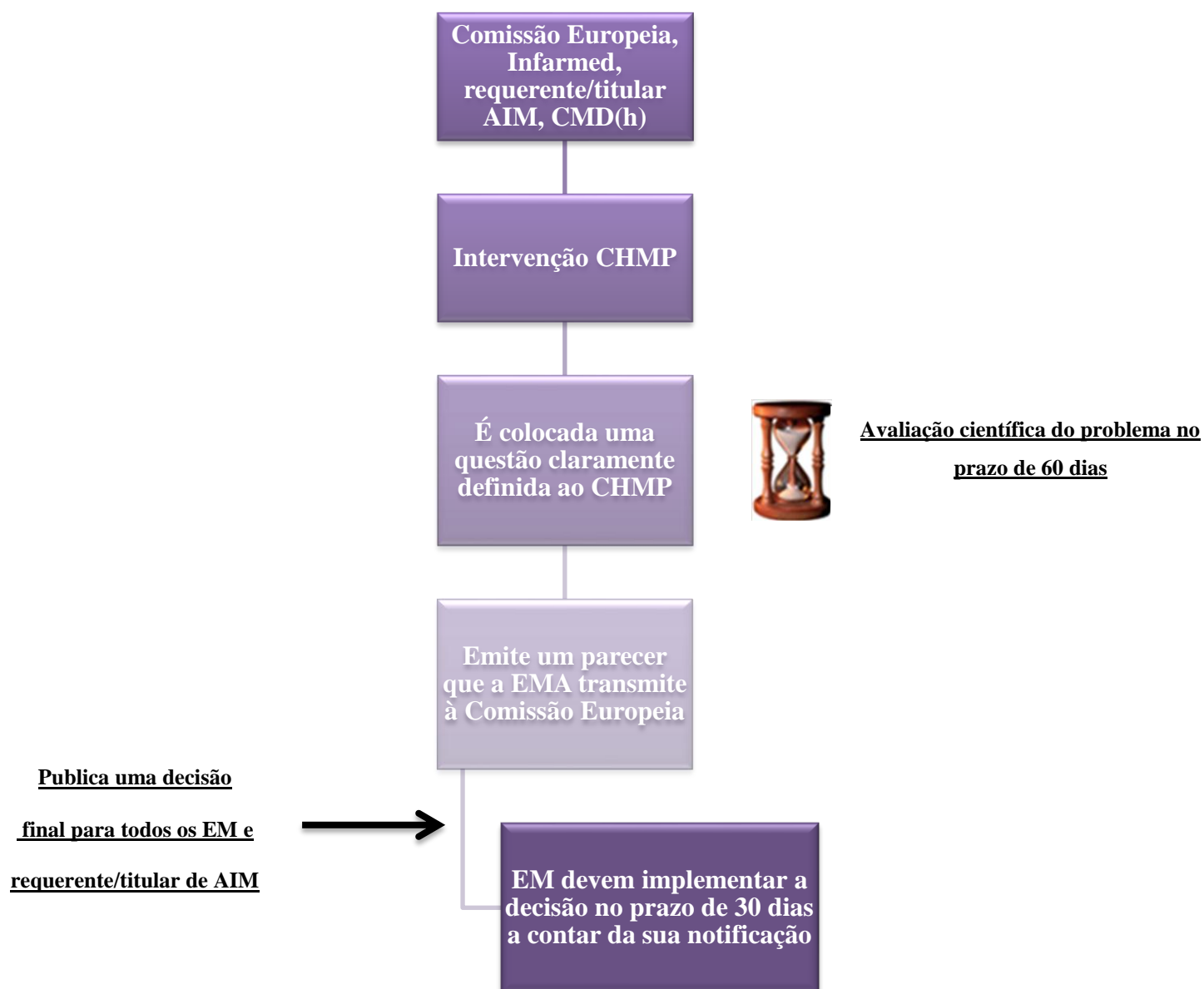


Figura 6 – Esquema relativo à finalização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

4.4.11 – Fluxograma do Procedimento de Reconhecimento Mútuo

Tabela 3 – Fluxograma do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. ^[12]

Procedimento Nacional	210 dias	Validação Nacional pelo EMR
Pré-Submissão	Aproximadamente 90 dias antes da submissão	Requerente solicita que o EMR elabore ou actualize o Relatório de Avaliação. Atribuição de um número ao Procedimento.
Validação	Aproximadamente 14 dias antes da submissão	O titular de AIM deverá submeter aos EME, o novo pedido de AIM. O EMR envia o Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem aos EME. Validação do pedido nos EME.
Submissão	Dia 0	EMR inicia o Procedimento
Aprovação pelos EME	90 dias	EME notifica o EMR e o requerente do seu parecer final e, no caso de este ser negativo notifica também o Comité. Caso os EME cheguem a um acordo, o EMR encerra o procedimento. Se os EME não chegarem a acordo, os pontos de discordância são apresentados ao CHM(h) através do EMR, no prazo de 7 dias, após o dia 90.
Discussão ao nível do CMD(h)	60 dias	Para os procedimentos apresentados ao CMD(h): - Se a intervenção do CMD(h) terminar com um acordo, o EMR finaliza o procedimento; - Se o acordo não for feito dentro do CMD(h), o EMR reporta o CHMP, para arbitragem.
Discussão ao nível do CHMP	60 dias	O CHMP delibera sobre o assunto e emite um parecer devidamente fundamentado.
Decisão/Finalização	30 dias	EM devem implementar a decisão no prazo de 30 dias após a notificação.
<u>Autorização de Introdução no Mercado através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo</u>		

4.5 – Procedimento Descentralizado

O Procedimento Descentralizado é utilizado quando se pretende submeter um pedido de AIM, em dois Estados-membros simultaneamente. Este procedimento é utilizado quando o medicamento em causa não possui AIM em nenhum Estado-membro ou quando o medicamento não é obrigatoriamente submetido a um pedido de AIM Centralizado.

O Procedimento Descentralizado é dividido em 5 passos:

- ✓ Etapa de validação;
- ✓ Etapa da Avaliação I;
- ✓ Etapa da Avaliação II;
- ✓ Discussão ao nível do CHMP, se necessário;
- ✓ Etapa a nível nacional.

Caso um Estado-membro pretenda obter uma Autorização de Comercialização de um medicamento e, tiver conhecimento de que um pedido de AIM relativo ao mesmo medicamento esteja a ser avaliado noutra Estado-membro, o Estado-membro em questão deverá recusar proceder à avaliação do pedido e deverá informar o requerente que este pode submeter o pedido via Procedimento Descentralizado. O Estado-membro que já iniciou a validação do pedido de AIM será normalmente o futuro Estado-membro de Referência. Assim que o EMR prepara o Relatório de Avaliação (no prazo de 120 dias), o projecto do RCM, FI, rotulagem, deve encaminhar para o(s) Estado(s)-membro(s) envolvido(s) e para o requerente, para que se defina a data de início do procedimento. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.1 – Pré-Submissão

Sempre que o requerente pretenda obter um Autorização de Comercialização utilizando o Procedimento Descentralizado, deverá informar o EMR da sua intenção. O requerente é aconselhado a discutir, com antecedência, a proposta de submissão de um novo pedido de AIM com o EMR, para que este lhe possa aconselhar devidamente. O diálogo do requerente de AIM e do EMR deverá incidir, especialmente, no RCM, FI e rotulagem, sendo que o pedido deverá incluir as informações e os documentos referidos

nos Artigos 8.º, 10.º, 10.ºA, 10.ºB, 10.ºC e 11.º, ° da Directiva 2001/83/CE. Para maximizar a eficiência da fase de esclarecimento e diálogo, e caso se trate da submissão de um pedido de AIM de um medicamento genérico, o requerente deverá apresentar ao EMR uma visão global das indicações, posologia, contra-indicações, advertências e precauções especiais do novo medicamento.

O requerente deve então apresentar o novo pedido de AIM às autoridades competentes de cada um dos Estados-membros interessados em obter uma autorização de comercialização via Procedimento Descentralizado. O requerimento apresentado é instruído com os seguintes elementos:

- ✓ A lista dos EME;
- ✓ A indicação do EMR, responsável pela elaboração do Relatório de Avaliação;
- ✓ Os documentos previstos nos Artigos 15.º e 18.º, bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º, Directiva 2001/83/CE;
- ✓ Carta que acompanhada o pedido de autorização em que, o requerente confirme que o RCM, FI e rotulagem apresentados são idênticos em todos os EME no Procedimento Descentralizado. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.5.2 – Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro de Referência

A Autoridade Competente Nacional – INFARMED - actua na qualidade de EMR caso o requerente do pedido de AIM o solicite. Quando actua como EMR, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação, no prazo de 120 dias, após a recepção de um novo pedido de AIM considerado válido, bem como dos projectos do RCM, FI e rotulagem. Todos estes elementos são simultaneamente enviados aos EME, no prazo de 90 dias a partir da notificação, e estes deverão aprovar ou não os documentos em questão. Caso decidam aprovar o pedido, esta decisão é comunicada ao INFARMED que encerra o procedimento e dá conhecimento da sua decisão ao requerente. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.5.3 - Autoridade Competente Nacional – INFARMED – como Estado-membro Envolvido

Caso o INFARMED não actue como EMR, aprova no prazo de 90 dias, o Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem, executados pelo EMR. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.4 – Etapa de Validação

A fase de validação do pedido de AIM é iniciada quando o requerente confirma com os EME e o EMR as datas de envio do processo para todos os Estados-membros. No prazo de 90 dias após a recepção dos documentos referidos, os EME aprovam o relatório de avaliação, o RCM, FI e rotulagem e dão conhecimento deste facto ao EMR. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.5 - Etapa da Avaliação I

A primeira etapa de avaliação deste procedimento tem início após o EMR e os EME considerarem válido o pedido de AIM submetido. Ao preparar o Relatório de Avaliação, o EMR encaminha primeiramente um relatório preliminar para os EME e para o requerente, no prazo de 70 dias, após o início da etapa de avaliação I. O EMR estipula um prazo em que os EME poderão expôr as suas observações sobre o processo de autorização e, caso verifique que este novo medicamento possa constituir um ‘Potencial Risco para a Saúde Pública’ deve então comunicar o mais rapidamente possível ao EMR, aos outros EME e ao requerente. Todos os EME são chamados a intervir e a darem a sua opinião acerca desta situação. O EMR pára a contagem cronológica do tempo do procedimento, caso seja necessário, afim de permitir ao requerente apresentar os dados complementares requeridos. Este período é acordado com o requerente e depende da complexidade das questões elaboradas mas, não deve exceder o período de 3 meses. O reinício do processo é estabelecido quando o requerente fornece os dados que lhe foram solicitados. O EMR deverá fornecer o Relatório de Avaliação definitivo, o RCM, FI e rotulagem aos EME e ao requerente, no prazo de 120 dias após a validação do pedido. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.6 – Etapa de Avaliação II

Todos os EME têm 90 dias para aprovar o Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem. Se houver acordo entre o EMR, EME e o requerente, o prazo de 90 dias poderá ser encurtado. O primeiro dia desta segunda fase de avaliação – DIA 0 – corresponde ao 120º dia desde o início do procedimento descentralizado. Cada Estado-membro deve enviar as suas observações ao EMR, aos outros EME e ao requerente, acerca do Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem. O requerente deverá enviar um documento de resposta, devidamente fundamentado, tanto ao EMR como aos EME. O EMR avalia o documento e comunica o resultado desta avaliação aos outros EME e ao requerente. Por sua vez, os EME caso tenham ainda algumas questões pendentes, deverão enviá-las a fim de se concluir se será necessário fazer uma reunião na EMA. Desta forma, são possíveis duas situações:

- ✓ Se se verificar que o novo medicamento a ser introduzido no mercado pode constituir um ‘Potencial Risco para a Saúde Pública’ e não é possível resolver esta situação nesta fase, dever-se-á enviar uma fundamentação pormenorizada ao EMR, EME e requerente. Os elementos do desacordo são comunicados ao CMD(h);
- ✓ Se se verificar que o novo medicamento a ser introduzido no mercado pode constituir um ‘Potencial Risco para a Saúde Pública’ e é possível resolver esta situação, o EMR informa o CMD(h) da solução para a resolução do problema para que todos os EME possam beneficiar desta informação e adotem medidas comuns.

Se os EM não chegarem a acordo no prazo de 60 dias, a Agência deverá ser informada do sucedido imediatamente, a fim de se proceder à arbitragem do processo. É necessário fornecer à Agência uma exposição pormenorizada das questões às quais os EM não tenham podido chegar a acordo e os motivos do desacordo. Deverá ser enviada uma cópia ao requerente. Assim que o requerente tenha sido informado de que a questão foi apresentada à Agência, envia uma cópia das informações e documentos já referidos anteriormente.

Se não houver acordo, os EM que tiverem aprovado o relatório de avaliação, RCM, FI e rotulagem do medicamento do EMR, podem, a pedido do requerente, autorizar a introdução no mercado do medicamento sem esperar pela conclusão do

procedimento de arbitragem. Neste caso, a autorização é concedida sem prejuízo da conclusão desse procedimento. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.7 – Finalização do procedimento

No âmbito do CMD(h), todos os EM devem reunir esforços de forma a chegarem a um acordo quanto às medidas para adoptar. É dada a possibilidade ao requerente de expôr a sua opinião, oralmente ou por escrito. Se, no prazo de 60 dias a contar da comunicação dos elementos de desacordo, os EM chegarem a acordo, o EMR constata o acordo, encerra o procedimento (Dia 90) e dá conhecimento ao requerente. O esquema relativo à finalização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (secção 4.4.10) aplica-se também à finalização deste procedimento – Procedimento Descentralizado. [2], [4], [5], [6], [11], [12]

4.5.8 – Intervenção do CHMP – Arbitragem

A intervenção do CHMP para proceder à arbitragem do processo, pode ser pedida sempre que:

- ✓ O acordo entre os Estados-membros no que diz respeito à divergência de opiniões, não tenha sido alcançado nas reuniões do CMD(h), no prazo de 60 dias;
- ✓ O interesse comunitário o justifique;
- ✓ Seja necessário uma acção urgente para proteger a Saúde Pública através da suspensão da AIM e a utilização do medicamento em território nacional.

Tanto a Comissão Europeia, como o INFARMED, requerente de AIM podem pedir a intervenção do CHMP. As questões submetidas ao CHMP devem ser devidamente fundamentadas e sempre que a intervenção do Comité não tenha sido solicitada pelo requerente de AIM, este deverá ser informado. Para além das situações já citadas anteriormente, a intervenção do CHMP pode ser igualmente pedida caso os EM adoptem decisões diferentes relativas à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativamente a um medicamento. Tanto os EM como o requerente de AIM deverão disponibilizar ao CHMP toda a informação relativa ao assunto em questão. Para analisar as questões submetidas, o CHMP nomeia como relator um dos seus membros,

define as suas tarefas e fixa o prazo para a respectiva execução. Antes de emitir o seu parecer, o CHMP deve dar a possibilidade ao requerente de AIM de apresentar explicações orais ou escritas, fixando prazos, de eventuais dúvidas que possam existir.

A Agência informa o requerente de AIM quando o CHMP for da opinião que:

- ✓ O pedido de AIM não satisfaz os critérios de autorização;
- ✓ O RCM proposto pelo requerente de AIM, deve ser alterado;
- ✓ A autorização deve ser concedida sob certas condições, para que se possa fazer uma utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo a farmacovigilância;
- ✓ A AIM deve ser suspensa, alterada ou revogada.

Após 15 dias da recepção do parecer, o requerente de AIM pode notificar a Agência, pedindo a revisão do seu parecer, devendo apresentar a fundamentação pormenorizada do requerimento de revisão no prazo de 60 dias a contar da recepção do parecer. No prazo de 15 dias a contar da sua aprovação, a EMA envia aos EM, CMD(h) e ao requerente de AIM o parecer definitivo do CHMP, enviando um relatório descrevendo a avaliação do medicamento e afirmar as suas conclusões. Caso o parecer do CHMP seja favorável à aprovação ou manutenção do pedido de AIM, os documentos seguintes documentos deverão ser anexados:

- ✓ O projecto do RCM, nos termos do Artigo 11.º da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ A exposição em pormenor de quaisquer condições ou restrições recomendadas em relação à utilização segura e eficaz do medicamento;
- ✓ O FI e rotulagem propostos. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.5.9 - Fluxograma do Procedimento Descentralizado

Tabela 4 - Fluxograma do Procedimento Descentralizado. ^[12]

Pré-Submissão	Antes do Dia - 14	Requerente solicita que o EMR elabore ou actualize o Relatório de Avaliação. Atribuição de um número ao Procedimento. O requerente discute a proposta de submissão de um novo pedido de AIM com o EMR
Validação	Dia - 14	O titular de AIM deverá submeter aos EME, o novo pedido de AIM. Validação do pedido nos EME.
Etapa de Avaliação I	Dia 0	EMR inicia o procedimento.
	Dia 70	O EMR envia o Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem aos EME.
	Até ao Dia 100	EME enviam os seus comentários EMR.
	Até ao Dia 105	Esclarecimento entre EMR, EME e o requerente. Se não chegarem a acordo, o EMR pára o relógio para que o requerente complete o dossier e responda às perguntas elaboradas.
	Período de pausa 'Clock-off'	O requerente de AIM envia o documento de resposta final para o EMR e EME dentro de um período de 3 meses.
	Dia 106	O documento de resposta é aprovado e o procedimento é reiniciado.
	Dia 120	O EMR encerra o procedimento se houver consenso. Segue para a etapa nacional (30 dias).
Etapa de Avaliação II	Dia 0 (120)	Se não houver consenso, o EMR envia proposta do Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem para os EME.
	Dia 25 (145)	Os EME enviam os comentários finais para o EMR.

Etapa de Avaliação II	Dia 30 (150)	O EMR encerra o procedimento se houver consenso. Segue para a etapa nacional (30 dias).
	Dia 60 (Até ao Dia 180)	Se não houver consenso, o EMR esclarece questões pendentes com o requerente e pode preparar um pequeno relatório para discussão no CMD(h).
	Dia 90 (210)	Encerramento do procedimento com aprovação do Relatório de Avaliação, RCM, FI e rotulagem, ou, encaminhamento para o CMD(h). Segue para a etapa nacional (30 dias).
	Dia 210	Se não houver consenso até ao dia 210, os pontos em que existe desacordo serão debatidos no CMD(h).
	Dia 270	Encaminhamento para procedimento de arbitragem pelo CHMP caso o acordo entre os Estados-membros no que diz respeito à divergência de opiniões, não tenha sido alcançado nas reuniões do CMD(h), no prazo de 60 dias.
Etapa a nível nacional	Duração de 30 dias (300)	Concessão da AIM a nível nacional, EMR e EME caso seja necessário ou não o encaminhamento para o CMD(h), sem necessidade de processo de arbitragem pelo CHMP.
<u>Autorização de Introdução no Mercado através do Procedimento Descentralizado</u>		

4.6 – Procedimento após a finalização de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado

4.6.1 – Modificações da Autorização de Comercialização no EMR após finalização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo

No decorrer do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, caso o EMR e os EME concordem que seja necessário aplicar algumas alterações à autorização em vigor no EMR para que o procedimento possa prosseguir, o requerente/titular de AIM pode fazê-lo utilizando os Procedimentos Nacionais adequados. As alterações podem relacionar-se com o RCM, o FI, rotulagem e modificações nos Módulos 3 a 5 (Parte II, III, IV) do processo. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.6.2 – Renovações

A AIM pode ser renovada ao fim de cinco anos com base numa reavaliação da relação risco/benefício pela autoridade competente do Estado-membro de autorização. A fim de obter a renovação do pedido de AIM, o titular da AIM deve fornecer à autoridade competente uma versão do processo relativamente à qualidade, segurança e eficácia, incluindo todas as alterações introduzidas desde que foi concedida a AIM. Quando renovada, a AIM é válida por um período ilimitado, caso a autoridade competente por motivos devidamente justificados de acordo com a farmacovigilância, decida aplicar uma renovação adicional de cinco anos. O pedido de renovação deve ser apresentado pelo menos seis meses antes da autorização de comercialização caducar. ^{[2], [4], [5], [6], [11], [12]}

4.6.3 – Extensões

Extensões para a Autorização de Comercialização, tanto para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo como para o Procedimento Descentralizado, devem ser tratadas de acordo com o referido no Anexo II do Regulamento (CE) n.º 1084/2003. ^[13]

4.7 - Análise do número de processos de AIM, submetidos através do Procedimento Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, referente aos anos 2008, 2009 e 2010

Tabela 5 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. ^{[14], [15], [16]}

Base Legal \ Ano	2008	2009	2010
Completos -Inovadores/Novas substâncias activas	10	2	3
Completos - outros	43	55	52
Genéricos	291	255	209
Consentimento Informado	2	2	3
Uso bem estabelecido/ Extensões de linha/Híbridos	35	60	52
Outros	30 ^(a)	4 ^(b)	6 ^(c)
Aprovados (total)	411	378	325

(a)Outros – Bibliográfico (Artigo 10.º-A Directiva 2001/83/CE) e Combinação base (Directiva 2001/83/CE).

(b)Outros - Combinação base (Directiva 2001/83/CE) e Similar Biológico (Artigo 10.4º Directiva 2001/83/CE).

(c)Outros - Combinação base (Directiva 2001/83/CE).

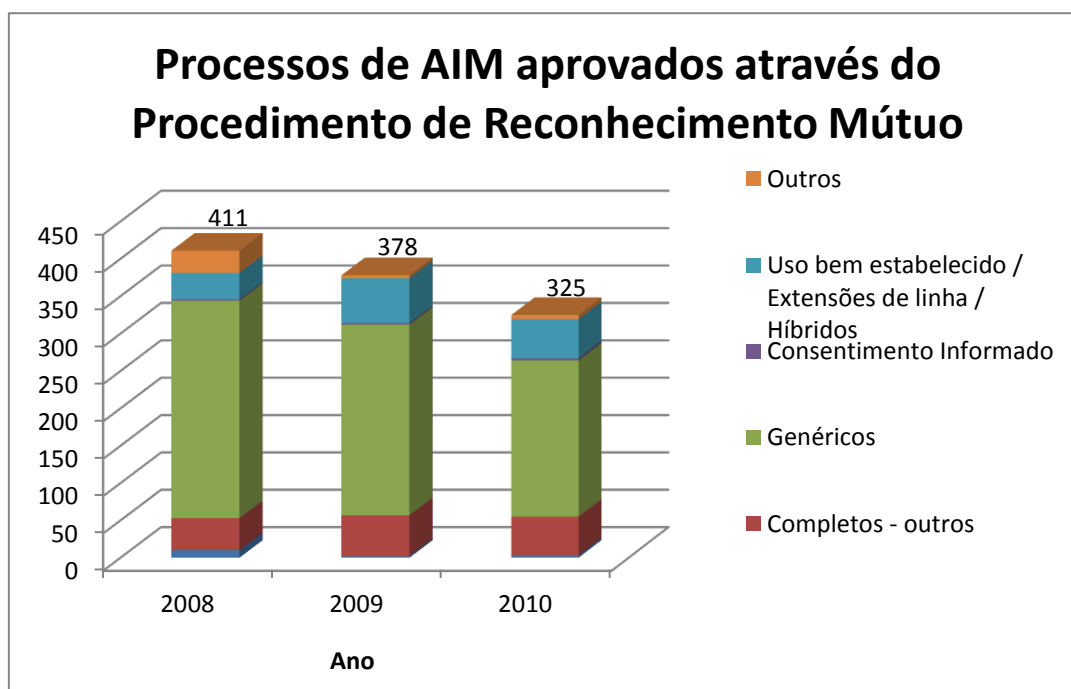


Gráfico 3 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do procedimento de Reconhecimento Mútuo. ^{[14], [15], [16]}

Tabela 6 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Descentralizado. ^{[14], [15], [16]}

Base Legal \ Ano	2008	2009	2010
Completos -Inovadores/Novas substâncias activas	2	5	2
Completos - outros	29	33	37
Genéricos	621	1088	1230
Consentimento Informado	7	7	3
Uso bem estabelecido/ Extensões de linha/Híbridos	55	153	161
Outros	20 ^(a)	18 ^(b)	19 ^(c)
Aprovados (total)	734	1304	1452

(a) Outros - Bibliográfico (Artigo 10.º-A Directiva 2001/83/CE), Combinação base (Directiva 2001/83/CE) e Similar Biológico (Artigo 10.4º Directiva 2001/83/CE).

(b)Outros - Combinação base (Directiva 2001/83/CE) e Similar Biológico (Artigo 10.4º Directiva 2001/83/CE).

(c)Outros - Combinação base (Directiva 2001/83/CE).

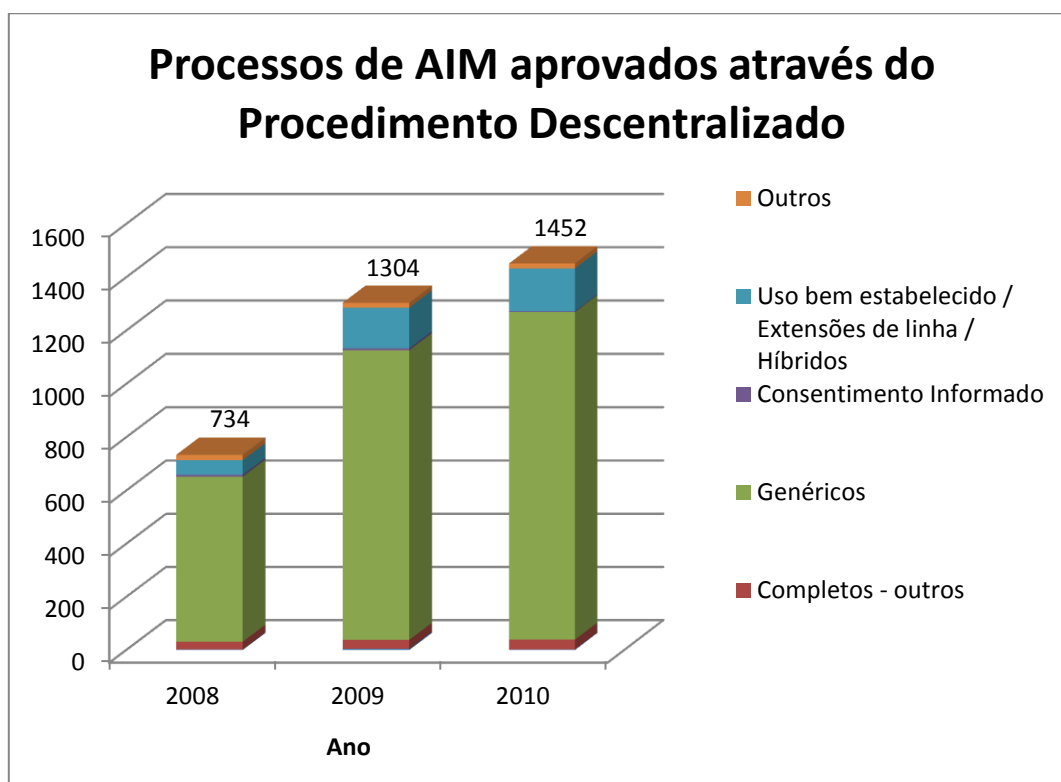


Gráfico 4 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Descentralizado. ^{[14], [15], [16]}

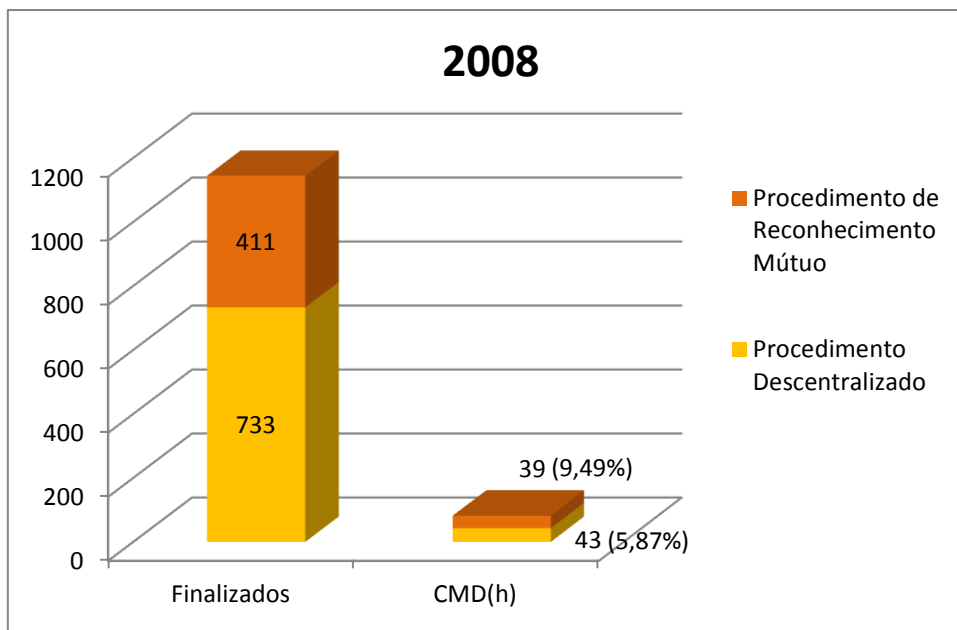


Gráfico 5 – Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2008. ^{[14] [15], [16]}

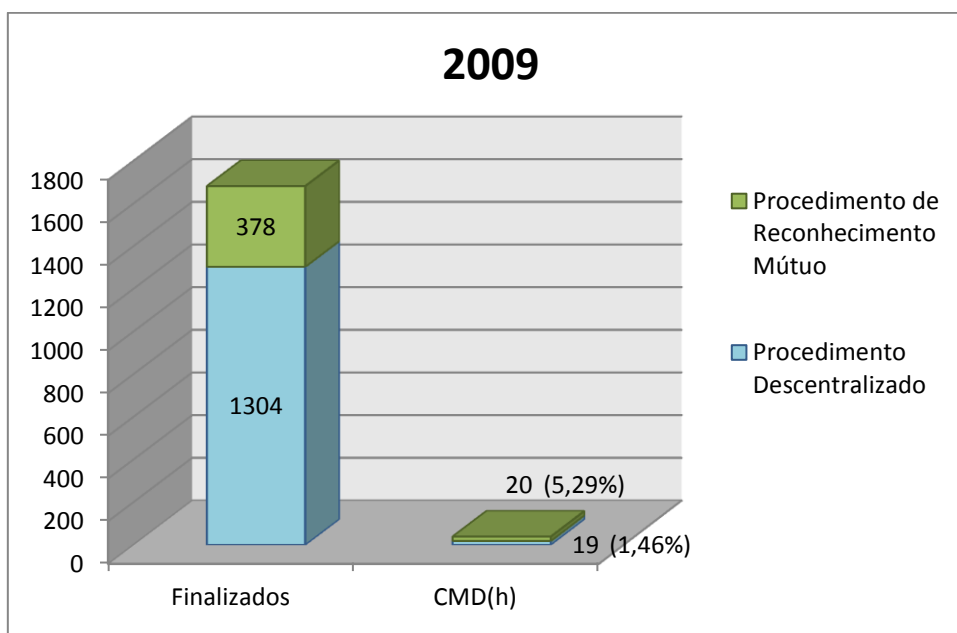


Gráfico 6 - Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2009. ^{[14], [15], [16]}

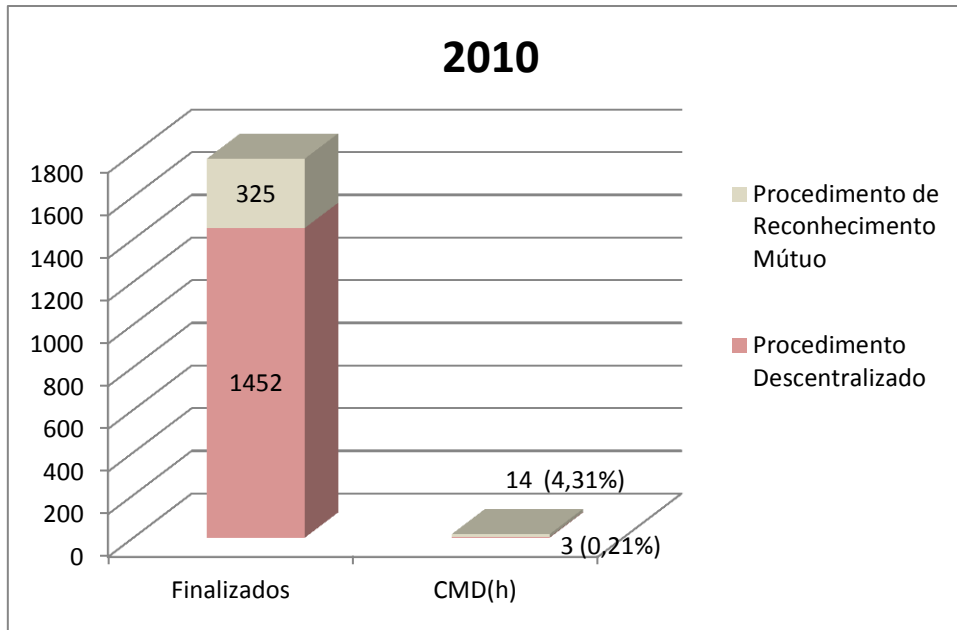


Gráfico 7 - Número de processos de AIM finalizados e percentagens destes processos que necessitaram da intervenção do CMD(h), no ano de 2010. ^{[14], [15], [16]}

4.8 - Taxas, referentes aos pedido de AIM, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, no ano de 2010

Tabela 7 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado. ^{[8]. [9]}

Com AIM válida e em vigor em Portugal – Portugal como EMR	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	5.115,00 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 1.314,56 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	+ 1.534,50 €
Com AIM noutra EM da União Europeia	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	3.069,00 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 613,80 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	+ 767,25 €
Extensões de Linha	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	3.166,19 €
	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	+ 368,28 €
Extensões de Linha - alterações à substância activa	- Incluindo uma dosagem e uma forma farmacêutica	1.585,65 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 511,50 €
Extensões de Linha - alteração de dosagem, forma farmacêutica, vias de administração	- Incluindo uma dosagem e uma forma farmacêutica	3.166,19 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	+ 368,28 €

4.7 – Esquema comparativo do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado

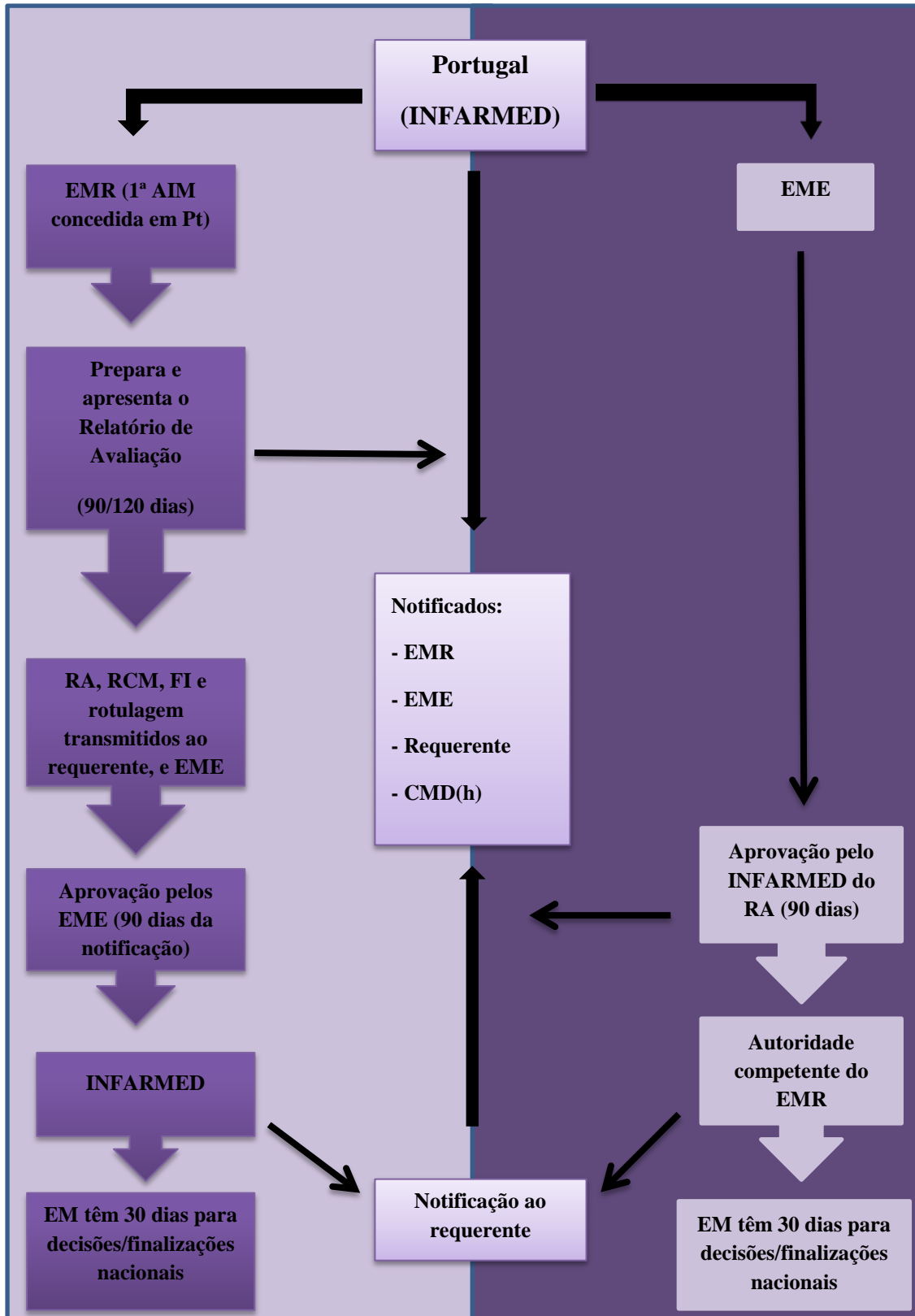


Figura 7 - Esquema comparativo do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado.

Capítulo V

Procedimento Centralizado

O Procedimento Centralizado é utilizado quando se pretende obter um pedido de AIM válido em todo o mercado comunitário, o que significa que o medicamento pode ser comercializado em todos os Estados-membros da UE. As entidades que intervêm neste procedimento são: o requerente da AIM, EMA, o CHMP e a Comissão Europeia. A instrução do processo do pedido de AIM por Procedimento Centralizado está contemplada no Regulamento (CE) N.º. 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário. Todos os pedidos de AIM devem fazer-se acompanhar de informações e documentos mencionados na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. [2], [5], [6], [10], [17]

5.1 – Medicamentos introduzidos por Procedimento Centralizado

Existem medicamentos que para serem introduzidos no mercado comunitário, necessitam de uma autorização prévia da Comunidade. Desta forma, a autorização de introdução no mercado através do Procedimento Centralizado é obrigatória para os seguintes exemplos:

- ✓ Medicamentos resultantes de processos biotecnológicos;
- ✓ Medicamentos que contenham substâncias activas inteiramente novas e cujas indicações terapêuticas sejam o tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida, das neoplasias, de doenças neurodegenerativas, da diabetes, de doenças auto-imunes e de outras disfunções imunitárias, bem como de doenças virais;
- ✓ Medicamentos órfãos – medicamentos que não são desenvolvidos pela indústria farmacêutica, por razões económicas, mas que respondem a uma necessidade de saúde pública.

- ✓ Medicamentos de terapia avançada - nomeadamente a terapia genética, a terapia com células somáticas e a engenharia de tecidos, que representam novas possibilidades de tratamento para as doenças humanas.

A autorização através do Procedimento Centralizado é facultativa para:

- ✓ Medicamentos que, apesar de não pertencerem aos exemplos mencionados anteriormente, constituem uma inovação terapêutica;
- ✓ Medicamentos que apesar de não serem considerados como inovação terapêutica, são benéficos para a sociedade ou para os doentes, quando autorizados a nível comunitário.

Os medicamentos genéricos podem também ser autorizados via Procedimento Centralizado. Alternativamente, esta autorização pode também ser concedida pela autoridade competente do Estado-membro – Procedimento Nacional – ou através de um Procedimento Descentralizado ou de Reconhecimento Mútuo. [2], [5], [6], [10], [17]

5.2 – Pré-submissão

Antes da apresentação de uma nova Autorização de Introdução no Mercado através do Procedimento Centralizado, os requerentes têm a oportunidade de juntamente com a EMA esclarecem quaisquer questões processuais ou regulamentares sobre a nova proposta de autorização, em reuniões de ‘Pré-Submissão’. A EMA salienta a importância destas reuniões tanto para futuros candidatos como para requerentes que já detêm experiência com o procedimento centralizado. A Agência pode dar pareceres científicos quanto aos ensaios e estudos desenvolvidos e ajudar na elaboração de protocolos de assistência para medicamentos ‘órfãos’ ou doenças raras. O parecer científico é dado pelo CHMP após recomendação do grupo de aconselhamento científico – SAWP (Scientific Advice Working Party). O SAWP é um grupo de trabalho multidisciplinar que tem como missão exclusiva a prestação de pareceres científicos e elaboração de protocolos de assistência.

As empresas podem solicitar o parecer científico/protocolo de assistência não só durante o desenvolvimento inicial de um medicamento (antes da apresentação de um pedido de AIM) mas também mais tarde, durante a fase de pós-comercialização.

Pelo menos sete meses antes da submissão de um novo pedido de AIM, os requerentes devem notificar a EMA acerca da sua intenção de apresentar um novo pedido de autorização de introdução no mercado e dar uma estimativa realista do mês da apresentação do requerimento.

O próximo passo será definir se o novo medicamento reúne as características necessárias para obter uma AIM através do Procedimento Centralizado. Os medicamentos que necessitam de uma autorização prévia da comunidade, para serem comercializados, encontram-se descritos na alínea 4.1. O Comité reúne-se e debate esta questão e, de seguida a EMA informa o requerente da posição do Comité quanto a definir se o medicamento é admissível para avaliação através do Procedimento Centralizado. Caso o CHMP considere que o medicamento não reúne as características necessárias para ser avaliado de forma centralizada, a EMA notifica a empresa de que o pedido não é admissível, indicando as razões da decisão tomada. [2], [5], [6], [10], [17]

5.2.1 – Selecção de um perito Relator/Co-Relator

A avaliação científica de um Procedimento Centralizado exige a nomeação de um relator e, caso se justifique de um co-relator, escolhidos entre os membros do CHMP. O relator tem como função, a realização da avaliação científica e a preparação de um relatório de avaliação que deverá ser apresentado ao CHMP. O co-relator, quando nomeado, deve elaborar um relatório de avaliação independente do relator ou preparar uma crítica ao relatório apresentado pelo relator. A nomeação do relator/co-relator é iniciada nas reuniões do Comité após este ter conhecimento da intenção de submissão de um novo pedido de AIM. Quando o pedido é considerado admissível e após a nomeação do relator/co-relator, a EMA deverá informar o requerente de todas estas questões. Para formar uma equipa de avaliação científica, o relator e o co-relator nomeiam especialistas de entre uma base de dados disponível na EMA, constituída por peritos colocados à disposição da Agência através dos Estados-membros ou nomeados directamente através da EMA. [2], [5], [6], [10], [17]

5.2.2 – Múltiplos pedidos de autorização

Um medicamento só pode ser objecto de uma única autorização e ter um único titular de AIM. Contudo, as empresas podem desejar obter mais do que uma autorização de comercialização do mesmo medicamento caso existam razões objectivas e justificadas relacionadas com a saúde pública relativamente à disponibilização do medicamento aos profissionais de saúde e/ou doentes, por razões de co-comercialização. [2], [5], [6], [10], [17]

5.2.3 – O Nome do medicamento

O pedido de AIM de um novo medicamento que é avaliado segundo o Procedimento Centralizado deve, incluir a utilização de um único nome para o fármaco na Comunidade. O requerente pode optar por usar um nome comercial para o seu medicamento e deverá apresentá-lo à EMA, até 4 a 6 meses antes da data prevista da submissão do pedido de AIM. Perante as potenciais dificuldades que poderiam surgir aquando da escolha do nome comercial, foi criado um grupo satélite do CHMP designado de Grupo de Revisão do nome comercial. Este grupo é composto por representantes dos Estados-membros, Comissão Europeia e da EMA e tem como principal objectivo fornecer linhas orientadoras sobre o grau de aceitabilidade de nomes comerciais para medicamentos de uso humano avaliados através do Procedimento Centralizado. A proposta do nome comercial é apresentada às Autoridades Competentes Nacionais, aos Estados-membros da UE, à Comissão Europeia e à Organização Mundial de Saúde e serão levados em conta todos os comentários relativos a questões de segurança. As conclusões acerca da proposta do nome são apresentadas na reunião do CHMP seguinte, e o requerente será informado do resultado. [2], [5], [6], [10], [17]

5.2.4 – Equipa de Gestores da EMA

A Equipa de Gestores é uma equipa nomeada pela EMA responsável por todos os aspectos processuais referentes ao pedido, tanto na fase de pré-comercialização como também na fase de pós-comercialização. Para cada medicamento introduzido através do Procedimento Centralizado, será criada uma equipa de gestores que é responsável por:

- ✓ Orientação em questões processuais relativas a todas as actividades de pré-comercialização e a cooperação do co-Relator nessas actividades;
- ✓ Emissão de pareceres ao co-Relator/membros CHMP/requerente relativamente a questões processuais ou regulamentares;
- ✓ Em colaboração com o co-Relator elaborar uma lista de perguntas, lista de questões pendentes e um projecto do RCM para que possa ser discutido/aprovado pelo CHMP;
- ✓ Gestão do prazo do procedimento de forma a garantir que este permanece dentro dos limites legais;
- ✓ Preparar o relatório de avaliação do CHMP, resumo das conclusões e o Relatório Europeu de Avaliação Público (EPAR);
- ✓ Manter informado o requerente de todas as questões relacionadas com o pedido de AIM, através da cooperação com o relator e co-relator;
- ✓ Estabelecer a ligação entre a EMA, o relator, co-relator e o requerente. ^{[2], [5], [6], [10], [17]}

5.3 – Submissão do pedido de AIM

O pedido de autorização de um medicamento para uso humano deve incluir, de forma específica e exaustiva, as informações e os documentos referidos no nº 3 do Artigo 10.º, 10.º-A, 10.º-B ou 11.º e no Anexo I da Directiva 2001/83/CE. Os documentos devem conter uma declaração de que os ensaios clínicos efectuados com estes medicamentos fora da União respeitam os requisitos éticos estabelecidos na Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. O pedido é acompanhado da taxa a pagar à Agência.

A data e a hora da entrega do dossier à Agência deve ser acordada entre o requerente de uma nova AIM e a EMA. É da responsabilidade da EMA informar o requerente do programa de reuniões do CHMP já agendadas, para se identificar a data ideal para a entrega do pedido de AIM. ^{[2], [5], [6], [10], [17], [18]}

5.3.1 – O Dossier

Os requisitos da UE referem que os novos pedidos de AIM devem ser todos apresentados em Inglês. Os requerentes devem apenas apresentar uma cópia completa do pedido de AIM em formato electrónico (DVD ou CD-ROM) juntamente com 3 cópias em papel adicional dos módulos 1 e 2 apenas. Em simultâneo com a apresentação do pedido à Agência, o requerente deve apresentá-lo também ao relator e ao co-relator. Caso o relator ou o co-relator não tiver recebido a cópia do processo no dia em que o processo é validado pela Agência, o início do processo poderá ser adiado até ao próximo mês, numa data já agendada. Os requerentes devem fornecer à EMA um comprovante da entrega do requerimento ao relator e co-relator, antes do início do procedimento.

Caso se trate de medicamentos para uso humano, que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados, segundo o Regulamento (CE) n.º 1830/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, o dossier deverá ser constituído por:

- ✓ Cópia da autorização escrita das autoridades competentes para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados, para fins de investigação e desenvolvimento;
- ✓ Documentação técnica completa com as informações requeridas nos Anexos III e IV da Directiva 2001/18/CE;
- ✓ Avaliação do risco ambiental em conformidade com os princípios do Anexo II da Directiva 2001/18/CE;
- ✓ Resultados de quaisquer pesquisas realizadas para efeitos de investigação ou desenvolvimento. [2], [5], [6], [10], [17], [19]

5.4 – Validação do requerimento

Durante a validação do pedido, a equipa de gestores da EMA pode consultar o Relator e o co-Relator para que debatam acerca de questões como a necessidade de inspecção GMP, inspecção GCP, grupos de peritos, grupos de aconselhamento científico.

Para completar a validação do dossier, a EMA pode requerer dados, informações ou esclarecimentos adicionais ao requerente de AIM. Aquando da entrega dos documentos referidos à EMA, o requerente deverá também enviar uma cópia ao Relator e co-Relator e a validação do procedimento só poderá ser concluída após a recepção e verificação das informações fornecidas. Se o Relator e o co-Relator não receberem as cópias do dossier e/ou informação adicionais requeridas até ao dia em que o dossier é validado pela EMA, o início do procedimento será adiado até ao mês seguinte. O requerente da AIM deve fornecer à EMA antes do início do procedimento, uma prova de entrega das cópias do dossier e/ou informação adicionais requeridas, ao Relator e co-Relator. O prazo para se proceder à análise da documentação científica do dossier do pedido de AIM não poderá ser inferior a 80 dias, exceptuando se o Relator e o co-Relator terminarem esta avaliação antes do final deste prazo.

Caso o pedido de AIM do novo medicamento reúna todas as condições necessárias, a EMA conclui com êxito a validação do requerimento e notifica por escrito o requerente de AIM, juntamente com os nomes dos membros do CHMP para quem deve ser enviado uma cópia parcial/integral do dossier. O requerente deverá também enviar uma cópia dos dados ou informações adicionais fornecidas durante a fase de validação, aos membros do CHMP. A EMA, os membros do CHMP e, caso sejam nomeados peritos, que tenham recebido a cópia parcial/integral do dossier, são obrigados a proteger totalmente a confidencialidade dos dados que lhe foram apresentados. [2], [5], [6], [10], [17]

5.4.1 – Indeferimento do requerimento

A incapacidade de fornecer dados, informações ou esclarecimentos solicitados pela EMA, ou ainda, a não apresentação do dossier em formato e-CTD levará ao indeferimento do processo de autorização de um novo medicamento, sendo o requerente informado desta avaliação por escrito. Caso o requerente não reclame a devolução do dossier, para que este volte para a sua posse, a EMA destrui-lo-á. É solicitado ao requerente de AIM que apresente um novo dossier à EMA, para que no futuro se possa dar início a um pedido de AIM. [2], [5], [6], [10], [17]

5.4.2 – Pagamento das taxas

Para que o requerente possa efectuar o pagamento das taxas, a EMA emite uma factura na data da notificação da validação do pedido que será enviada ao requerente de AIM e, as taxas deverão ser pagas dentro de 45 dias a contar da data da referida notificação. A factura enviada contém os detalhes do novo medicamento e o procedimento envolvido, o tipo de taxa, o montante da taxa, a conta bancária para onde a taxa deverá ser paga e a data do vencimento para o pagamento. Caso o pedido de AIM seja indeferido, na data da notificação do indeferimento, a EMA emite uma factura referente a uma taxa administrativa para cobrir todos os custos administrativos já gastos.

Caso um requerente discorde da classificação da EMA relativamente às categorias das taxas a pagar, deverá enviar ao Director Executivo o motivo da discordância acompanhado da devida justificação, o mais tardar até duas semanas após a recepção da factura, fazendo referência às taxas que foram aplicadas pela EMA. O Director Executivo emitirá uma decisão após consulta da comissão competente. [2], [5], [6], [10], [17]

5.4.3 – Gestão do pedido de AIM

Após a validação do novo pedido de AIM, os detalhes do novo medicamento irão ser inseridos no sistema da EMA – SIAMED. É atribuído um número ao novo pedido que permite uma identificação de procedimentos que possam ser executados como pedidos de extensão, variação, transferência e renovação de um novo medicamento no Mercado Comunitário, durante todo o seu ciclo de vida. Na Agência, os pedidos de autorização de comercialização são principalmente identificados pelo nome e substância(s) activa(s) do medicamento. Contudo, para fins administrativos, a cada pedido é atribuído um núcleo de um número composto por 4 secções - EMA/H/C/... – onde o H representa humanos, o C é a referência do procedimento centralizado seguido do número sequencial e único de cada medicamento constituído por 6 dígitos. O requerente será informado do número do procedimento quando receber a carta de validação da EMA e, este número deverá ser incluído em toda a correspondência futura. [2], [5], [6], [10], [17]

5.5 – Análise dos medicamentos

Aquando da submissão do novo pedido de AIM, não é necessário testar amostras do novo medicamento. O CHMP pode, no entanto, se se justificar solicitar a análise de amostras do novo medicamento e/ou seus excipientes durante a avaliação do pedido, de acordo com o Artigo 7.º (b) do Regulamento (EC) N.º 726/2004. O Relator e/ou o co-Relator disponibiliza a informação do tipo de amostra necessária, o número de amostras, número de lotes, o teste a ser realizado, os métodos utilizados e o local de realização destes testes que, de acordo com a EMA pode realizar-se no Laboratório Oficial de Controlo de Medicamentos ou num laboratório designado por um EM. Os resultados dos testes são reportados à Agência, Relator, co-Relator e CHMP para futuras considerações aquando da finalização do relatório de avaliação do CHMP. [2], [5], [6], [10], [17]

5.6 – Inspeções Pré-Autorização

Sempre que considere necessário para completar a avaliação do pedido, o Comité pode submeter o pedido a uma inspeção. As inspeções de pré-autorização solicitadas pelo CHMP, devem ser realizadas no prazo de 210 dias e desta forma, o requerente deve assegurar que os locais a serem inspeccionadas (fabricas e locais de controle de qualidade, locais de estudo ou locais de ensaios clínicos) estão disponíveis para a realização da inspeção a partir da data da submissão do pedido. As inspeções podem ser realizadas sem aviso prévio.

De acordo com o Artigo 57.º (1) (i) do Regulamento (EC) N.º 726/2004, a EMA é responsável pela coordenação da verificação da conformidade dos Princípios de Boas Práticas de Fabrico, Boas Práticas Clínicas, Boas Práticas de Laboratório, bem como das inspeções de farmacovigilância. As inspeções às Boas Práticas de Fabrico são realizadas em conformidade com o Artigo 8.º (2) do Regulamento (EC) N.º 726/2004. As inspeções às Boas Práticas Clínicas realizam-se de acordo com o Artigo 15.º da Directiva 2001/20/CE. A referência para este tipo de inspeções consta também nos Artigos 16.º e Artigo 6.º (1) do Regulamento (EC) N.º 726/2004. As inspeções às Boas Práticas de Laboratório devem ser realizadas aquando da apresentação do pedido e durante todo o processo de avaliação do mesmo, de acordo com o que está descrito no Anexo I da Directiva 2001/83/CE. [2], [5], [6], [10], [17], [18], [20]

5.6.1 – Tipos de inspecção

As inspecções são realizadas para verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico da CE e/ou para avaliar problemas relacionados com o medicamento ou com o processo. As inspecções podem referir-se a:

- ✓ Fabrico da substância activa – as directrizes referentes às Boas Práticas de Fabrico estão disponíveis em "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4";
- ✓ Fabrico do produto acabado – os princípios e as directrizes referentes ao fabrico de medicamentos no EEE estão previstos na Directiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de Outubro de 2003 que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.

Quando o local de produção do novo medicamento se situa no EEE normalmente não é necessário requerer uma inspecção para confirmar o seu estatuto de Boas Práticas de fabrico mas, segundo a directiva acima mencionada é necessário que o local seja regularmente inspecionado pelas autoridades competentes. [2], [5], [6], [10], [17], [20], [21]

5.6.2 – Calendário e Relatório da inspecção

O relatório das inspecções requeridas aquando da submissão de um novo pedido de AIM, devem ser entregues à EMA e submetidos ao CHMP para que este possa avaliar o pedido no prazo máximo de 210 dias. Quando o CHMP adota pela realização de uma inspecção, no prazo de 5 dias o CHMP escreve ao:

- ✓ Requerente, explicando-lhe que será realizada uma(s) inspecção(s), dando-lhe algumas informações, como por exemplo, a data prevista para a realização da mesma e qual a equipe de inspecção;
- ✓ Relator e co-Relator, afim de obter informações.

As inspecções ocorrem em geral, em paralelo com o período da paragem da contagem do tempo do procedimento, sendo realizado cerca de dois meses após a aprovação do pedido de inspecção.

Os inspectores elaboram um projecto do relatório de inspecção e enviam ao fabricante do medicamento, no prazo de 15 dias, evidenciando alguns erros encontrados, tecendo comentários e referenciando os pontos de discordância existentes. O fabricante deve responder num prazo máximo de 15 dias, escrevendo os comentários e, caso seja necessário, um plano de acção para melhoria de eventuais erros encontrados. Os inspectores finalizam o relatório e enviam para a EMA, no máximo até ao dia 180, que será distribuído pelo Relator, co-Relator e CHMP. No caso de o relatório de inspecção não ser satisfatório, e logo não conduz a um parecer positivo, a EMA, o Relator, co-Relator e o requerente deverão reunir-se a fim de discutirem esta situação. [2], [5], [6], [10], [17]

5.7 – Avaliação do pedido pelo CHMP

Quando o pedido é validado e, o Relator e o co-Relator confirmam a recepção do dossier (incluindo as informações adicionais requeridas durante a fase de avaliação), a EMA inicia o procedimento. Caso se verifique que o Relator e/ou o co-Relator não receberam a(s) sua(s) cópia(s) do dossier e/ou as informações adicionais requeridas durante a fase de avaliação, no dia em que o dossier é validado pela EMA, o início do processo pode ser atrasado até à data de início do procedimento do mês seguinte. Por outro lado, se dentro de um mês desde o início do procedimento, qualquer outro membro do CHMP não tiver recebido também os documentos referidos anteriormente, a EMA pára a contagem do tempo do procedimento até que seja confirmado que toda a documentação solicitada foi entregue. A EMA elabora um calendário, em cooperação com o Relator e co-Relator, e este é proposto ao CHMP. A Agência deve assegurar que o parecer do CHMP é dado no prazo de 210 dias (excluindo quaisquer paragens de contagem do tempo do procedimento para que o requerente possa dar uma resposta às questões do Comité). [2], [5], [6], [10], [17]

5.7.1 – Informações adicionais requeridas pelo CHMP

O CHMP irá avaliar o Relatório de Avaliação preliminar/Crítica do Relator/ co-Relator. Será então elaborada uma lista de questões baseadas nos comentários dos

membros do CHMP. Esta lista de questões será enviada ao requerente juntamente com as recomendações do CHMP que podem indicar que:

- ✓ O medicamento pode ser aprovado uma vez que foram fornecidas respostas satisfatórias e, as indicações e outros elementos do RCM foram alterados;
- ✓ O medicamento não pode ser aprovado.

O requerente deve responder à lista de questões, no prazo acordado pelo CHMP de 3 meses, após recepção das mesmas. O requerente pode consultar o Relator e o co-Relator para delinear uma estratégia para das resposta às questões levantadas e revisão das indicações assim como do RCM ou de outras condições para a autorização de comercialização. [2], [5], [6], [10], [17]

5.7.2 – Explicação oral ou por escrito

Para além de respostas escritas às questões levantadas pelo CHMP, o requerente pode também explicar-se oralmente ao CHMP. O requerente tem normalmente o prazo de 1 mês.

As explicações orais podem ser a pedido tanto do requerente como do CHMP. Quando o requerente pretende ter uma oportunidade de uma explicação oral, deverá apresentar um pedido por escrito ao CHMP, preferencialmente 1 mês antes da data prevista para a explicação oral. O CHMP também pode convidar o requerente a apresentar explicações orais acerca de eventuais dúvidas do dossier. Após a explicação oral e da discussão do CHMP, o co-Relator fornece ao requerente, qual a tendência geral do CHMP antes de qualquer votação formal, para se concluir o processo de avaliação. [2], [10], [12], [16], [23]

5.7.3 – Retirada do pedido de AIM

Quando o requerente de AIM decide desistir do pedido, antes do CHMP ter emitido a sua opinião ou durante o processo, o mesmo deverá informar a EMA dos motivos que o levaram a tomar esta decisão. A Agência torna esta informação acessível a nível público e deverá publicar o relatório de avaliação, após apagar toda a informação

confidencial de natureza comercial. A desistência do novo pedido de AIM depois de ter sido adoptada uma opinião do CHMP, não irá prevenir que esta informação se torne pública. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8 – Parecer do CHMP

Até ao dia 210 do procedimento, o Comité emite o seu parecer após o Relator e/ou o co-Relator manifestarem a sua opinião e após apresentadas mais evidências durante a explicação oral do requerente. O parecer é preparado pela Agência e depois aprovado pelo CHMP. A opinião do Comité, que pode ser favorável ou desfavorável, é, sempre que possível, alcançada após consenso científico. Quando o consenso não é alcançado, o parecer é aprovado por uma maioria absoluta dos membros do CHMP (ou seja, votos favoráveis de pelo menos metade do número total de membros com CHMP). Quando existem opiniões divergentes, estas deverão ser expressas no parecer do CHMP e devidamente fundamentadas, estando disponível ao público. Quando a maioria absoluta não é alcançada, o parecer do CHMP é considerado negativo. O Relator e o co-Relator, em coordenação com a equipa de gestores da EMA, baseando-se no debate do CHMP, preparam o relatório de avaliação final que, após ser aprovado é anexado ao parecer do CHMP. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8.1 – Parecer favorável

Se o parecer for favorável à concessão da AIM no mercado, os seguintes documentos devem ser anexados ao parecer:

- ✓ Projecto do RCM, como referido no Artigo 11.º da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ Informações da produção e/ou importação;
- ✓ Detalhes de certas condições ou restrições que deverão ser impostas no uso do medicamento, de acordo com os critérios estabelecidos no Título VI da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ Condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento, recomendadas pelo CHMP em conformidade com o Artigo n.º 127 da Directiva 2001/83/CE;

- ✓ Projecto do FI e rotulagem de acordo com o Título V da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ Relatório de avaliação do CHMP;

Sempre que necessário, as posições divergente dos membros da comissão e com a devida justificação para não apoiar o parecer. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8.2 – Autorização de Comercialização condicional e em circunstâncias excepcionais

Nos termos do Artigo 14.º (7) do Regulamento (CE) N.º. 726/2004, o Comité pode emitir um parecer que recomende uma autorização de comercialização sujeita a certas obrigações específicas que serão revistas anualmente. A concessão de uma autorização condicional permitirá que os medicamento cheguem aos doentes, mais cedo do que seria esperado, e assegurará que as informações acerca do medicamento e a sua avaliação sejam executadas. Este tipo de autorização tem a validade de 1 ano e, é renovável.

Nos termos do Artigo 14.º (8) do Regulamento (CE) N.º. 726/2004, em circunstâncias excepcionais e após consulta do requerente, a autorização pode ser concedida e o requerente vê-se na obrigação de instaurar procedimentos específicos, nomeadamente no que respeita à segurança do medicamento e de notificar as autoridades competentes de qualquer incidente associado à sua utilização. Esta autorização só pode ser concedida por razões objectivas, baseando-se em um dos motivos do Anexo I da Directiva 2001/83/CE. Este procedimento é revisto anualmente. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8.3 – Parecer desfavorável

Na sequência da votação do membros do CHMP, a EMA informa imediatamente o requerente quando o parecer do Comité refere que o pedido não satisfaz os critérios de autorização estabelecidos regulamentados, como por exemplo:

- ✓ O pedido não satisfaz os critérios de autorização estabelecidos no Regulamento (CE) N.º. 726/2004;

- ✓ O RCM do novo medicamento proposto pelo requerente deverá ser alterado;
- ✓ O FI e a rotulagem não estão em conformidade com o Título V da Directiva 2001/83/CE;
- ✓ A autorização deverá ser concedida sob certas condições previstas no Artigo 14.º Regulamento (CE) N.º. 726/2004.

No prazo de 15 dias após a recepção do parecer, o requerente pode comunicar por escrito à Agência, que pretende requerer a revisão do parecer. É então apresentado um documento com a devida justificação pormenorizada para a solicitação, no prazo de 60 dias após a recepção do parecer. Dentro de 60 dias após a recepção do pedido de revisão, a Comissão revê o seu parecer e as conclusões finais são anexadas ao parecer final. Passados 15 dias após as conclusões finais, a EMA enviará o seu parecer final à Comissão, aos Estados-membros e ao requerente, juntamente com um relatório que descreve a avaliação do medicamento pelo CHMP e os motivos da sua conclusão. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8.4 – Seguimento do parecer do CHMP

Dentro de 5 dias após emissão do parecer do CHMP, o requerente deverá apresentar as traduções dos documentos já referidos, em todas as línguas da UE (incluindo Islândia e Noruega). Durante todo o processo de avaliação é feita uma revisão cumulativa acerca da qualidade do medicamento, realizada pela Agência em cooperação com os EM.

Após a emissão do parecer do CHMP, a EMA irá preparar um resumo do parecer, quer seja favorável ou desfavorável, em colaboração com o requerente. O resumo será publicado no site da EMA. Se no prazo de 15 dias após a recepção do parecer do CHMP, se o requerente não informar a EMA da sua intenção de requerer a revisão do parecer, a EMA enviará o parecer, assim como os anexos necessários, para a Comissão, EM e requerente, juntamente com o relatório de avaliação do CHMP. O processo de Decisão da Comissão tem início assim que for recebida a opinião do CHMP com o Relatório de Avaliação. Segundo o Artigo 13.º do Regulamento (CE) N.º. 726/2004, o relatório de avaliação – EPAR – quando entregue deverá incluir um resumo escrito de forma compreensível para o público. O EPAR só é disponibilizado pela

EMA após a Comissão emitir a sua decisão de autorização do medicamento, pelo que o relatório é elaborado em paralelo com a fase de elaboração da decisão. A preparação do EPAR é apenas necessária nos casos em que o CHMP emite pareceres finais favoráveis. Após o requerente receber a avaliação do relatório do CHMP, dentro de um curto período de tempo, deverá identificar as questões que considera serem comercialmente confidenciais. A equipa de gestores da EMA deverá ser notificada e o requerente deverá enviar-lhe as questões identificadas com a devida justificação de apoio ou documentação. Seguidamente a equipa de gestores irá preparar um projecto do EPAR, baseando-se nas obrigações do regulamento, transparência e considerações confidenciais. O projecto do relatório será distribuída pelos membros do CHMP e, caso existam questões controversas que levem a que o EPAR não seja aprovado, a EMA deverá organizar uma reunião com o Relator e o EME. O projecto EPAR aprovado é enviado ao requerente para obter informações. Quando os membros do CHMP concordam com as questões e após a emissão da decisão do Comissão, o EPAR será enviado ao requerente. [2], [5], [6], [10], [17]

5.8.5 – Decisão negativa

A autorização será recusada se, após verificação das informações e documentos apresentados em conformidade com o Artigo 6.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, o requerente não demonstrar de forma adequada ou suficiente a qualidade, segurança e eficácia do medicamento ou, caso o FI e rotulagem propostos não estejam de acordo com o Título V da Directiva 2001/83/CE. A recusa da uma autorização de comercialização constitui uma proibição da colocação do medicamento no mercado em toda a Comunidade e, toda esta informação deverá ser tornada pública. [2], [5], [6], [10], [17]

5.9 - Fluxograma da Etapa de Avaliação do Procedimento Centralizado

Tabela 8 - Fluxograma da Etapa de Avaliação do Procedimento Centralizado. ^[17]

Pré-Submissão	Pelo menos 7 meses antes	O requerente tem a oportunidade de juntamente com a EMA esclarecer quaisquer questões processuais ou regulamentares sobre a nova proposta de autorização, em reuniões de 'Pré-Submissão'.
Validação	- 80 Dias	Durante a validação do pedido, a EMA pode consultar o Relator e o co-Relator para que debatam acerca de questões como a necessidade de inspeção. Para completar a validação do dossier, a EMA pode requerer dados, informações ou esclarecimentos adicionais ao requerente de AIM
Etapa de Avaliação (210 dias)	Dia 1	Início do procedimento
	Dia 80	O Relator/co-Relator elaboram um relatório de avaliação/crítica e entregam aos membros do CHMP e EMA. A Agência envia ao requerente este documento e esclarece que a avaliação só define as suas conclusões prévias, e que é enviada apenas para informação, não representando ainda a posição do CHMP.
	Dia 100	Relator, co-Relator, outros membros do CHMP e a EMA recebem comentários de membros do CHMP.
	Dia 115	Recepção de lista provisória de questões do Relator e co-Relator.
	Dia 120	Paragem da contagem do tempo do procedimento. O mais tardar até 120 dias, o CHMP pode pedir inspeções, caso seja necessário.
	Dia 121	Reinicia-se a contagem do tempo do procedimento.

	Dia 180	Discussão e decisão do CHMP sobre a necessidade de adopção de uma lista de "questões pendentes" e/ou uma explicação oral do requerente. Se a explicação oral é necessária, o relógio pára, para permitir ao requerente preparar a explicação oral. Apresentação do relatório final da inspecção à Agência, Relator e co-Relator pela equipa de inspecção.
	Dia 181	Reinicia-se o relógio e procede-se a explicação oral.
	Dia 181 até ao Dia 210	Apresentação do RCM, FI e rotulagem, em inglês.
Opinião do CHMP até ao Dia 210		
Decisão da Comissão Europeia (67 dias)	Até ao Dia 215	O requerente envia à EMA o RCM, FI e rotulagem, em mais de 20 línguas. Os EM deverão analisar estas traduções.
	Até ao Dia 232	Após receber os comentários dos EM, o requerente deverá enviar à EMA as traduções finais.
	Dia 237	Envio da opinião ao requerente, à CE e a todos os membros do Comité.
	Dia 237 até ao dia 261	Elaboração do projecto de Decisão da CE.
	Até ao Dia 277	Elaboração do EPAR juntamente com o Relator/(CO)Relator, CHMP e requerente.
Decisão final da CE até dia 277		
<u>Autorização de Introdução no Mercado através do Procedimento Centralizado</u>		

5.10 - Procedimento após a finalização do Procedimento Centralizado

5.10.1 – Transferência

A transferência da AIM através do Procedimento Centralizado é regulamentada pelo Regulamento (CE) n.º 2141, de 7 de Novembro de 1996, relativo à análise de um pedido de transferência da autorização de introdução no mercado de um medicamento abrangido pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho.

Designa-se por “transferência de uma AIM” o procedimento que consiste em alterar o titular da AIM pelo que o novo titular deverá ser uma pessoa diferente do titular de AIM precedente. Para realizar a transferência da AIM, o titular deverá apresentar à EMA um requerimento acompanhado pelos documentos indicados no anexo do regulamento referido acima e, pelas taxas previstas para o efeito no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, de 10 de Fevereiro de 1995, relativo às taxas cobradas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. No prazo de 30 dias após a recepção do requerimento, a EMA deve enviar o seu parecer ao novo titular de AIM, a pessoa a favor da qual a transferência deve ser efectuada e à Comissão. O parecer da Agência pode ser desfavorável caso os documentos apresentados de apoio do pedido estejam incompletos ou se se verificar que a pessoa a favor da qual a transferência deve ser efectuada não está estabelecida no EEE. [2], [5], [6], [10], [17]

5.10.2 – Renovação

Segundo o Artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º. 726/2004, a AIM é válida por cinco anos, à excepção de quando é concedida uma autorização de comercialização condicional.

Passados 5 anos a autorização pode ser renovada após uma reavaliação por parte da EMA/CHMP da relação risco/benefício do medicamento e, o pedido de renovação deverá ser feito pelo titular de AIM 6 meses antes do término da validade da autorização. O pedido de renovação de AIM deve fazer-se acompanhar de uma versão consolidada do dossier, que deverá incluir todas as alterações introduzidas desde a concessão da autorização. Seguidamente a Agência emitirá uma factura para o requerente, na data da notificação, e as taxas deverão ser pagas no prazo de 45 dias a

partir desta data. O CHMP emitirá um parecer sobre a renovação da AIM no prazo mínimo de 90 dias e no máximo de 120 dias. Uma vez renovada, a AIM é válida por um período ilimitado. Contudo, a Comissão por recomendação do CHMP pode pedir uma renovação adicional de 5 anos caso se verifiquem motivos justificados de farmacovigilância, embora o CHMP possa reavaliar a relação risco/benefício do medicamento a qualquer momento. [2], [5], [6], [10], [17]

5.11 - Análise do número de processos de AIM, submetidos através do Procedimento Centralizado, referente aos anos 2008, 2009 e 2010

Tabela 9 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal, relativamente aos anos de 2008, 2009 e 2010, através do Procedimento Centralizado. ^[22]

Base Legal \ Ano	2008	2009	2010
Completos -Inovadores/Novas substâncias activas	51	60	27
Genéricos	4	51	20
Uso bem estabelecido/ Extensões de linha/Híbridos	11	14	6
Completos - outros	6 ^(a)	1 ^(b)	1 ^(c)
Aprovados (total)	72	126	54

(a) Similar Biológico (Artigo 10.4º Directiva 2001/83/CE).

(b) Medicamento de Terapia Avançada.

(c) Similar Biológico (Artigo 10.4º Directiva 2001/83/CE).

Nota: Os medicamentos Completos – Inovadores/Novas substâncias activas incluem medicamentos órfãos e não-órfãos.

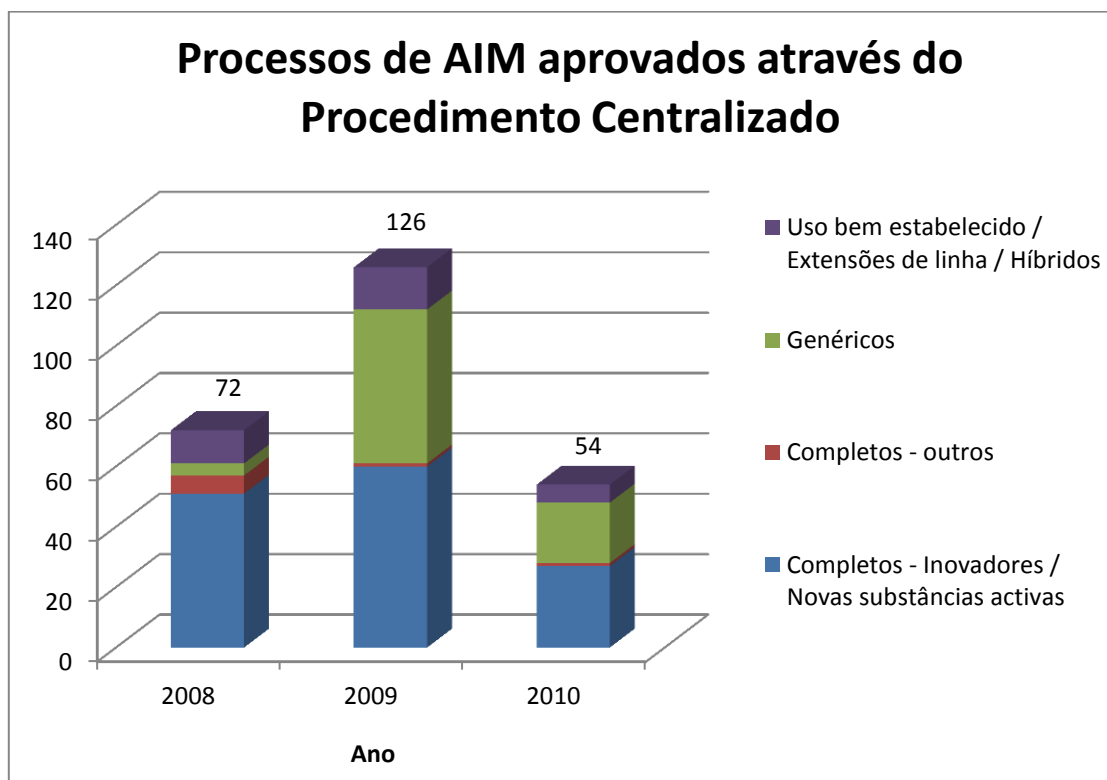


Gráfico 8 – Número de processos de AIM aprovados, por base legal/Ano, através do Procedimento Centralizado. ^[22]

5.12 - Taxas, referentes aos pedido de AIM, através do Procedimento Centralizado, no ano de 2010

Tabela 10 – Tabela com as taxas a pagar, referentes aos pedidos de AIM, através do Procedimento Centralizado. ^{[23], [24]}

Completo	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	254.100 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	25.500€
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	6.400 €
Similar Biológico [Artigo 10.º (4) da Directiva 2001/83/CE]	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	164.200 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	9.800 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	6.400 €
Genérico [Artigo 10.º (1), o Artigo 10.º (3) e 10Cº A da Directiva 2001/83/CE]	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	98.600 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	9.800 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	6.400 €
Extensões de uma AIM no âmbito do Anexo I do Regulamento (CE) n.º 1234/2008	- Uma dosagem e uma forma farmacêutica	76.300 €
	- Cada dosagem e/ou forma farmacêutica suplementares, incluída no pedido anterior	19.100 €
	- Cada dosagem ou forma farmacêutica suplementares, apresentada posteriormente	6.400 €
Inspecções	- Cada inspecção dentro ou fora da UE	19.100 €
Transferências	- Todos os pedidos autorizados do medicamento	6.400 €
Manutenção de uma AIM – Taxa Anual	- Cada autorização de comercialização de um medicamento	91.100 €
	- Cada autorização de comercialização de um medicamento similar biológico	45.600 €
	- Cada autorização de comercialização de um medicamento genérico, híbrido ou medicamento de consentimento informado	22.700 €

5.13 - Resumo do processo de AIM por Procedimento Centralizado

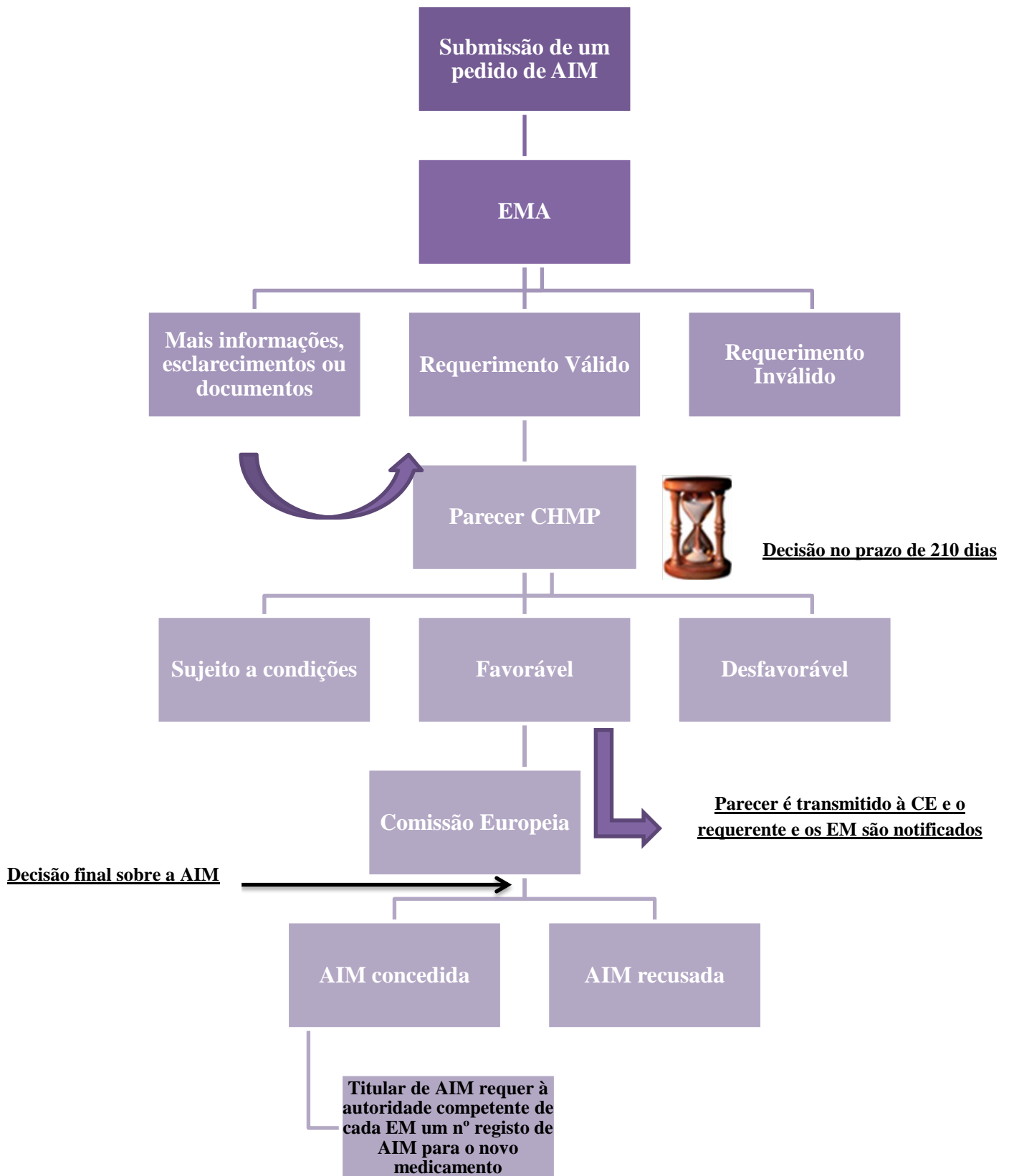


Figura 8 – Esquema resumo do Procedimento Centralizado para introdução de novos medicamentos no EEE. [2], [5], [6], [10], [17]

Capítulo VI

Pedido de Autorização de um Ensaio Clínico

A instrução do processo do pedido de autorização de um ensaio clínico está contemplada na Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

Em Portugal, a autorização de um ensaio clínico é concedida pelo INFARMED I.P., e é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril. De acordo com a Lei mencionada anteriormente, um ensaio clínico é definido como “Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia.”^{[5], [6],}

[18], [25], [26], [27]

6.1 – Comité de Ética

É da responsabilidade dos Estados-membros, a criação e funcionamento de Comités de Ética, para que se possam realizar os ensaios clínicos. O Comité de Ética deve emitir o seu parecer antes do início de todos os ensaios clínicos e, os elementos a seguir nomeados devem ser tidos em conta:

- ✓ A pertinência do ensaio clínico e da sua concepção;
- ✓ Avaliação risco/benefício previsíveis;
- ✓ Protocolo;
- ✓ Aptidão do investigador e dos seus colaboradores;
- ✓ Brochura do investigador;
- ✓ Qualidade das instalações;

- ✓ Adequação das informações escritas a fornecer, assim como o processo a seguir para obter o consentimento esclarecido e a justificação para a investigação em pessoas incapazes de dar um consentimento esclarecido;
- ✓ Disposições com vista à reparação e indemnização por danos ou por morte, devido ao ensaio clínico;
- ✓ Todos os seguros ou indemnizações que cubram a responsabilidade do investigador e do promotor;
- ✓ Modalidades de recrutamentos dos participantes.

A partir da data de recepção de um pedido de autorização de um ensaio clínico, o Comité de Ética possui o prazo máximo de 60 dias para dar a conhecer o seu parecer, devidamente fundamentado, ao requerente e à autoridade competente do EME. No decorrer do período de análise do pedido, o Comité de Ética apenas pode elaborar um único pedido de informações adicionais às já fornecidas pelo requerente. O processo é suspenso até à recepção das informações adicionais.

Em Portugal, o Comité de Ética é designado de Comissão de Ética para a Investigação Clínica – CEIC – e possui independência técnica e científica, e a sua composição, financiamento e funcionamento dependem das decisões tomadas pelo Ministro da Saúde, junto do INFARMED. ^{[5], [6], [18], [25], [26], [27]}

6.2 – Início de um Ensaio Clínico

O promotor apenas pode iniciar um ensaio clínico após o Comité de Ética emitir o seu parecer favorável e, desde que a autoridade do EME não tenha requerido objecções fundamentadas. Após a avaliação do pedido de autorização, o promotor deve apresentá-lo à autoridade competente do EME. O Dia 0 é a data de submissão do pedido. Se o pedido for válido, e se no 60.º dia não tiverem sido expressas objecções, o ensaio clínico é autorizado pela autoridade nacional competentes do EME. Caso a autoridade competente do EME dê a conhecer a existência de eventuais objecções ou da necessidade de informações adicionais, o promotor pode alterar, uma única vez, o pedido de autorização do ensaio clínico. Se o promotor não alterar o pedido, este é considerado rejeitado e o ensaio clínico não poderá ser iniciado. A verificação de um pedido de autorização deverá ser concluída o mais rapidamente possível e tem um prazo

limite de 60 dias. A autoridade competente pode no entanto notificar o promotor de que não tem qualquer objecção ao ensaio antes do fim deste período. ^{[5], [6], [18], [25], [26], [27]}

6.3 – Retirada do pedido

A ocorrência de um evento inesperado ou a obtenção de informações adicionais podem levar o promotor a retirar o pedido de autorização antes de a autoridade competente tomar uma decisão quanto à autorização. O promotor deve informar a autoridade competente do EME assim que souber da sua intenção de retirar o pedido. ^{[5], [6], [18], [25], [26], [27]}

6.4 – Atribuição de um número EudraCT

Antes de submeter o pedido de autorização de ensaios clínicos, o promotor deverá obter um número EudraCT único, atribuído a partir da base de dados europeia de ensaios clínicos – EudraCT. Este número identificará o ensaio clínico, quer este se realize num único centro de ensaio ou em mais do que um centro de ensaios – Ensaio Multicêntrico – e apenas em Portugal ou noutros EM. Para que o número EudraCT seja obtido de forma automática a partir da base de dados, o promotor deverá fornecer algumas informações, como por exemplo, o número de código do protocolo do promotor, a identificação do requerente e o e-mail para o envio do número EudraCT. ^{[5], [6], [18], [25], [26], [27]}

6.5 – Conclusão do Ensaio Clínico

A conclusão do ensaio clínico deve ser notificada pelo promotor da autoridade competente nacional, às autoridades dos EME, bem como à Comissão de Ética competente, no prazo de 90 dias. Caso a conclusão do ensaio tiver sido antecipada, o prazo é reduzido para 15 dias, sendo que os motivos devem ser claramente referidos na notificação. A Directiva 2001/20/CE não explica claramente o que entende por ‘conclusão do ensaio’, pelo que esta definição deve estar explícita no protocolo do ensaio clínico. Quando o ensaio clínico estiver concluído, o promotor deverá emitir uma declaração da conclusão do ensaio clínico e enviá-lo à autoridade nacional competente e

ao Comité de Ética de todos os EME, no prazo de 90 dias a contar da conclusão do ensaio. [5], [6], [18], [25], [26], [27]

Capítulo VII

Uso “Off Label” de Medicamentos

A prescrição de medicamentos “off-label”, corresponde à prescrição médica de um medicamento para uma indicação terapêutica diferente da que consta no RCM, isto é, o medicamento será utilizado para uma finalidade que não se encontra mencionada nas indicações terapêuticas, grupo etário, dose ou forma de administração já aprovados. São exemplo do uso “off label” de medicamentos, a terapêutica utilizada no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade e da retinopatia com maculopatia exsudativa.

Apesar de ser comum o uso “off label” de medicamentos, várias são as questões éticas e legais que se levantam e, por isso há que esclarecer que a prescrição “off-label” não viola qualquer lei nacional ou europeia. O INFARMED afirma na sua recente Circular Informativa n.º 184/CD, de 12 de Dezembro de 2010, que “não [lhe] compete [...] pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respectivos RCM”^[...]. O INFARMED e a EMA dispõem de comissões especializadas – Comissão de Avaliação de Medicamentos – que emitem pareceres relativos à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos aquando da submissão de uma AIM. É também afirmado na Circular Informativa já referida que, é da responsabilidade do médico prescriptor a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas, ou seja, o médico prescriptor entende que um certo medicamento é o adequado para um indicação terapêutica, no caso específico deste seu doente.

Deve ser levado em consideração que o médico prescriptor não tem informação sobre a utilização, dosagem e via de administração que é fornecida no RCM já aprovado e, para além disso, a segurança e eficácia do medicamento pode não ter sido comprovada em ensaios clínicos adequados ou mesmo quando sujeita a estes ensaios, poderá ser não ser aprovado pelo INFARMED ou pela EMA. Conclui-se assim que a prescrição “off-label” de medicamentos pode estar associada a vários riscos inerentes da

responsabilidade da comissão hospitalar que tenha competência para tal e que a tenha aprovado, e do médico prescritor. ^[1]

Conclusão

A Autorização de Introdução no Mercado pode ser concedida apenas a nível nacional, caso se pretenda que o novo medicamento seja comercializado apenas em Portugal – Procedimento Nacional – ou através do Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. O Sistema Europeu permite a Autorização de Introdução no Mercado de um novo medicamento, em mais do que um Estado-membro, e é constituído por 3 procedimentos distintos: Procedimento de Reconhecimento Mútuo, Procedimento Descentralizado e Procedimento Centralizado. Qualquer que seja o procedimento, um pedido de AIM passa por diferentes fases, como por exemplo: fase de Submissão, Avaliação e Decisão. A nível do Procedimento Nacional, o único interveniente é a entidade competente nacional – INFARMED – enquanto que para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado as entidades intervenientes são o EMR, EME, CMD(h) e o CHMP. No Procedimento Centralizado intervêm o CHMP, EMA e CE. A avaliação do pedido de AIM, no Procedimento Nacional, é feita pelo INFARMED e a decisão tomada a nível nacional, é válida para Portugal. A avaliação do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado é feita, pelo EMR e pelos EME(s) e, quando tomada uma decisão, esta é válida para os mesmos. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo tem como base decisões nacionais já existentes sendo que a primeira etapa deste procedimento é a obtenção de uma AIM num EM da UE. O EMR realiza uma primeira avaliação e aprova o medicamento a nível nacional. No Procedimento Descentralizado a decisão é tomada, em simultâneo, no EMR e EME(s). O CHMP é responsável pela avaliação do pedido de AIM no Procedimento centralizado e, a decisão tomada pela CE é válida para todos os países do EEE. O resumo de todos os procedimentos está presente na Tabela 11.

Tabela 11 – Tabela resumo dos diferentes tipos de Procedimentos de AIM

	Procedimento Nacional	Procedimento Reconhecimento Mútuo	Procedimento Descentralizado	Procedimento Centralizado
Fases	Submissão, Avaliação, Decisão			
Intervenientes	INFARMED	EMR EME CMD(h) CHMP	EMR EME CMD(h) CHMP	CHMP EMA CE
Avaliação	INFARMED	EMR + comentários dos EME	EMR + comentários dos EME	CHMP
Decisão	Decisão nacional	1ª Decisão = 1ª AIM EMR	Decisão simultânea EMR e EME	Decisão da CE para todos os EM
Destinatários	Portugal	EMR+EME	EMR+EME	Todos os países do EEE
	Procedimento Nacional	Sistema Europeu		

O INFARMED I.P, entidade competente a nível nacional, verifica a validade do novo pedido de AIM e decide sobre este, no prazo de 210 dias, sendo este o Tempo Total do Procedimento Nacional. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo é iniciado com a obtenção de uma AIM no EMR, no prazo de 210 dias. De seguida o EMR prepara e apresenta o Relatório de Avaliação, em 90 dias. Os EME(s) têm o mesmo prazo (90 dias) para preparar e apresentar o Relatório de Avaliação e as Decisões/Finalizações finais são tomadas no prazo de 30 dias. O Tempo Total deste procedimento é de 420 dias, caso haja acordo entre o EMR e EME. Caso os EM não cheguem a acordo, é pedida a intervenção do CMD(h), que após discussão, tomam uma decisão no prazo de 60 dias. Se o acordo não for feito dentro do CMD(h), o EMR reporta o CHMP para o procedimento de arbitragem, emitindo este último, um parecer devidamente justificado no prazo de 60 dias. A primeira fase do Procedimento Descentralizado é a preparação e apresentação do Relatório de Avaliação pelo EMR, no prazo de 120 dias. Os EME têm um prazo de 90 dias para aprovar o Relatório de Avaliação. As Decisões/Finalizações nacionais são tomadas no prazo de 30 dias. O Tempo Total deste procedimento é de 240 dias, caso haja acordo entre o EMR e EME.

Se os EM não chegarem a um consenso, os pontos em que existe desacordo serão debatidos no CMD(h), no prazo de 60 dias. É necessário encaminhar o pedido de AIM para procedimento de arbitragem pelo CHMP caso as divergências de opiniões não tenham sido resolvidas nas reuniões do CMD(h), pelo que o Comité emite um parecer devidamente justificado no prazo de 60 dias. No Procedimento Centralizado, o parecer do CHMP é emitido no prazo de 210 dias seguindo-se a decisão da CE no prazo de 67 dias, sendo o Tempo Total do procedimento 277 dias. Relativamente aos custos envolvidos nos diferentes tipos de procedimentos e, analisando a tabela 12, pode-se concluir que o procedimento menos dispendioso é o Procedimento Nacional sendo que o procedimento mais dispendioso é o Procedimento Centralizado.

Tabela 12 - Tabela resumo dos tempos das várias fases de um pedido de AIM, do Tempo Total dos Procedimentos e dos Custos envolvidos

	Procedimento Nacional	Procedimento Reconhecimento Mútuo	Procedimento Descentralizado	Procedimento Centralizado
Várias fases do pedido de AIM	- O Infarmed verifica a validade do pedido AIM	- 1ª AIM: <u>210 dias</u> - EMR prepara e apresenta o Relatório Avaliação: <u>90 dias</u>	- EMR prepara e apresenta o Relatório de Avaliação: <u>120 dias</u>	- Parecer do CHMP: <u>210 dias</u>
	- O Infarmed decide sobre o pedido AIM	- EME aprova o Relatório de Avaliação: <u>90 dias</u> - Decisões/Finalizações Nacionais: <u>30 dias</u>	- EME aprova o Relatório de Avaliação: <u>90 dias</u> - Decisões/Finalizações Nacionais: <u>30 dias</u>	- Decisão CE: <u>67 dias</u>
Tempo Total do procedimento	<u>210 dias</u>	<u>420 dias</u>	<u>240 dias</u>	<u>277 dias</u>
Custos	€	€€	€€	€€€



Possibilidade + 60 dias:
Grupo de Coordenação

Ao analisar o Gráfico 1, referente ao número de processos de AIM aprovados através do Procedimento Nacional (por base legal/Ano), verifica-se que o número de processos tem vindo a diminuir - de 474 para 384 processos - ao longo do tempo, desde 2008. Relativamente ao Gráfico 2, em que se compara o número de processos de AIM aprovados de medicamentos genéricos e de outras bases legais através do Procedimento Nacional, verifica-se que à semelhança do gráfico mencionado anteriormente, o número de processos de AIM de medicamentos genéricos diminuiu também - de 427 para 332 processos - entre 2008 e 2010.

Concluiu-se também que de entre as bases legais referidas, os genéricos são o grupo de medicamentos que mais processos de AIM tem aprovados, no intervalo de tempo entre 2008 e 2010.

Ao avaliar o Gráfico 3, referente ao número de processos de AIM aprovados através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (por base legal/Ano), pode-se averiguar que à semelhança do que sucede a nível do Procedimento Nacional, o número de processos de AIM diminuiu, entre 2008 e 2010 - de 411 para 325 processos. Relativamente ao Gráfico 4, pode-se concluir que o número de processos de AIM aprovados através do Procedimento Descentralizado aumentou para o dobro, passando de 734 para 1452 processos de AIM aprovados (por base legal/Ano), no tempo decorrido entre 2008 e 2010.

Os Gráficos 5, 6 e 7 comparam o número de processos de AIM finalizados através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, e destes, quais os que necessitam da intervenção do CMD(h), nos anos de 2008, 2009 e 2010. Fazendo uma análise destes três gráficos, pode-se concluir que apenas uma pequena percentagem dos processos de AIM necessita da intervenção do CMD(h) e que, com o passar dos anos este valor tem vindo a diminuir significativamente. Por exemplo, no ano de 2008 (Gráfico 5), cerca de 9,49% dos processos de AIM aprovados através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo necessitaram da intervenção do CMD(h) e, cerca de 5,87% dos processos de AIM aprovados através do Procedimento Descentralizado necessitaram também da ajuda do CMD(h) para concluírem os processos. A percentagem de processos que necessitam da intervenção do CMD(h) tem vindo a diminuir, em ambos os procedimentos. No ano de 2008 (Gráfico 5), o número de processos de AIM através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo que necessitou

da intervenção do CMD(h), foi de cerca de 9,49%, valor este que diminuiu para 5,29% em 2009 e para 4,31% em 2010. O mesmo sucedeu com os processos de AIM aprovados através do Procedimento Descentralizado, em que cerca de 5,87% do total de processos de AIM necessitou da intervenção do CMD(h), descendo para 1,46% em 2009 e por último, 0,21% em 2010.

O número de processos de AIM aprovados (por base legal/Ano) através do Procedimento Centralizado varia ao longo dos anos de 2008, 2009 e 2010. No Gráfico 8 é possível verificar que no ano de 2008 foram aprovados 72 processos, no ano de 2009 o valor de processos aprovados aumenta para 126 e no ano de 2010 o número de processos de AIM aprovados diminuiu para 54.

Bibliografia

- [1] Legislação Farmacêutica compilada, Circulares, notas informativas e instruções aos requerentes. Acedido em: 05/03/2011 em: <http://www.infamed.pt>
- [2] Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. Acedido em: 10/03/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf
- [3] Eudralex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. Acedido em: 07/03/2011 em: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
- [4] Eudralex - Volume 2A - Procedures for marketing authorisation, chapter 1 Marketing Authorisation, November 2005. Acedido em: 08/03/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf
- [5] Mesquita, A. (2011). Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento. Em: Direito Farmacêutico Anotado. 4ª Edição. Publicações Farmácias Portuguesas, Lisboa, Março de 2011. I Volume. pp. 297- 536
- [6] Directiva 2001/83/CE do Parlamento e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Acedido em: 10/03/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_pt.pdf
- [7] Indicadores de actividade relativos à avaliação de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos de uso humano, por procedimento nacional, nos anos de 2008, 2009 e 2010. Acedido em: 04/04/2011 em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/INDICADORES/Tab
- [8] Portaria n.º 377/2005, de 4 de Abril, Estabelece que o custo dos actos relativos aos pedidos previstos no Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, bem como dos exames

laboratoriais e dos demais actos e serviços prestados pelo INFARMED, no âmbito das suas atribuições relativas a medicamentos, constitui encargo dos requerentes. Revoga a Portaria n.º 854/97, de 6 de Setembro. Acedido em: 25/03/2011 em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACA_O_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/portaria_377-2005.pdf

[9] Actualização do Anexo I à Portaria 377/2005, de 4 de Abril. Acedido em: 25/03/2011 em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/TAXAS/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/TAB9059/Actualiz_2006.pdf

[10] Agência Europeia de Medicamentos (EMA). QRD templates, human Guidelines. Acedido em 28/05/2011 em: <http://www.ema.europa.eu>

[11] Heads of Medicines Agencies (HMA). Acedido em: 27/04/2011 em: <http://www.hma.eu/cmdh.html>

[12] Volume 2A - Procedures for marketing authorisation, chapter 2 Mutual Recognition, February 2007. Acedido em: 08/05/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

[13] Regulamento (CE) N.º 1084/2003 da Comissão, de 3 de Junho de 2003, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros. Acedido em: 02/04/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2003_1084/reg_2003_1084_pt.pdf

[14] Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art.29 CMDh Referrals - 2008.

Acedido em: 20/05/2011 em:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2008_MR_DC_Art29_Stats.pdf

[15] Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art.29 CMDh Referrals - 2009.

Acedido em: 20/05/2011 em:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2009_Annual_MRP-DCP_and_Art_29_Stats.pdf

- [16] Statistics for New Applications (MRP/DCP), Art.29 CMDh Referrals and Art.5 Variation – 2010. Acedido em: 20/05/2011 em:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2010_Annual_Statistics_MRP-DCP_Art29.pdf
- [17] Volume 2A – Procedures for marketing authorization, chapter 4 Centralised Procedure, April 2006. Acedido em: 02/06/2011 em:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf
- [18] Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Acedido em: 14/07/2011 em:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pt.pdf
- [19] Regulamento (CE) nº 1830/2003 do Parlamento Europeu do Conselho, de 22 de Setembro de 2003, relativo à rastreabilidade e rotulagem de organismos geneticamente modificados e à rastreabilidade dos géneros alimentícios e alimentos para animais produzidos a partir de organismos geneticamente modificados e que altera a Directiva 2001/18/CE. Acedido em: 05/05/2011 em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:268:0024:0028:PT:PDF>
- [20] Volume 4 - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Acedido em: 15/06/2011 em: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- [21] Directiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003, que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. Acedido em: 07/04/2011 em:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_pt.pdf
- [22] Medicinal products for human use: Monthly figures - December 2010. Acedido em: 20/07/2011 em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100647.pdf

[23] Regulamento (CE) n° 297/95 do Conselho, de 10 de Fevereiro de 1995, relativo às taxas cobradas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Acedido em: 06/07/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1995_297/reg_1995_297_pt.pdf

[24] Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency. Acedido em: 05/08/2011 em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003695.pdf

[25] Directiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Abril de 2005, que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos. Acedido em: 14/07/2011 em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_pt.pdf

[26] Mesquita, A. (2011). Decreto-Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Em: Direito Farmacêutico Anotado. 4ª Edição. Publicações Farmácias Portuguesas, Lisboa, Março de 2011. I Volume. pp. 673 - 703

[27] Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Acedido em 20/07/2011 em: <http://www.ceic.pt>