

Luís Tiago Estevão Cruz

# Enquadramento regulamentar de medicamentos genéricos *versus* medicamentos de uso bem- estabelecido

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

setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Luís Tiago Estevão Cruz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011155707, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de setembro de 2016

---

(Luís Tiago Estevão Cruz)

O orientador,

---

(Prof. Doutor Francisco Veiga)

O orientando,

---

(Luís Tiago Estevão Cruz)

*Agradeço ao Professor Doutor Francisco Veiga, por todo o apoio e disponibilidade e por ter sido uma das figuras mais marcantes do meu percurso académico;*

*Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra, e às Direções por onde passei, por me ter ensinado a lutar pelos nossos sonhos;*

*Ao Henrique, ao Vasco, ao Fábio, à Esperança, à Bárbara, à Ana, à Bárbara, à Sofia e ao João, por me mostrarem o verdadeiro sentido de amizade;*

*Ao Mário, ao Jérémy e ao Adriano, pela boa disposição e companheirismo;*

*À Mariana, pela paciência e por ter acreditado em mim durante 5 anos;*

*Aos meus avós maternos e paternos, por terem imenso orgulho em mim;*

*Aos meus pais e ao meu irmão, por me apoiarem todos os dias.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

BCS - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System*)

*BCS-based biowaiver* - *biowaiver* baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica

BD/BE - Biodisponibilidade/Bioequivalência

CE - Comissão Europeia

CHMP – Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

CMDh - Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human*)

CP – Procedimento Centralizado (*Centralised Procedure*)

CTD - Documento Técnico Comum (*Common Technical Document*)

DCP – Procedimento Descentralizado (*Decentralised Procedure*)

EEE - Espaço económico Europeu

EM(s)- Estado(s)-Membro(s)

EMA - Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EMR - Estado-Membro de Referência

FI - Folheto Informativo

ICH - *International Conference on Harmonization*

INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

MRP – Procedimento de Reconhecimento Mútuo (*Mutual Recognition Procedure*)

NP – Procedimento Nacional (*National Procedure*)

RCM - Resumo das Características do Medicamento

UE - União Europeia

## RESUMO

Ao longo dos anos, o nível de regulamentação do setor dos medicamentos tem vindo a aumentar, devido à necessidade de impor restrições na sua colocação no mercado, com vista a garantir a qualidade, segurança e eficácia. Várias são as hipóteses para colocar um medicamento no mercado, e dentro destas, os medicamentos genéricos e os medicamentos de uso bem-estabelecido surgem como uma forma menos dispendiosa e mais rápida de o fazer. Contudo, as suas bases legais nem sempre são as mais elucidativas, existindo várias discordâncias entre Autoridades Europeias. Este trabalho visa enquadrar na legislação existente tanto os medicamentos genéricos como os medicamentos de uso bem-estabelecido, comparando-os. Por último, questiona a necessidade de regulamentação adicional, como forma de eliminar as divergências e garantir a utilidade de ambos os processos.

**Palavras-chave:** medicamentos, genéricos, uso bem-estabelecido, legislação, Europa

## ABSTRACT

*Over the years, the pharmaceutical legislation of medicinal products has increased, due to the need to restrict its marketing authorisation, to ensure the quality, safety and efficacy of the medicinal products. There are several hypotheses to require a marketing authorisation for a medicinal product, and within these, the generic and well-established use medicinal products appear as a faster and less expensive way to do so. However, their legal bases aren't always enlightening, leading to several disagreements between European Authorities. This work aims to establish a bridge between generic and well-established use procedures legislation, comparing and reviewing them. At last, questions the need for further legislation, to mitigate the differences and highlight the utility of both procedures.*

**Keywords:** medicinal products, generics, well-established use, legislation, Europe

## Índice

1.	Introdução.....	1
2.	A Regulamentação Farmacêutica na União Europeia.....	2
3.	A História da Regulamentação Farmacêutica na União Europeia .....	2
4.	A Agência Europeia do Medicamento (EMA) .....	4
4.1.	O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).....	5
5.	Os Diferentes Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros da União Europeia.....	6
6.	A Submissão do Pedido de AIM.....	7
7.	Medicamentos Genéricos.....	8
7.1.	O que é um medicamento genérico?.....	8
7.2.	Particularidades Legais .....	10
7.3.	Como é que um medicamento genérico é avaliado? .....	10
7.4.	<i>Biowaiver</i> baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica .....	11
8.	Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido.....	12
8.1.	O que é um medicamento de uso bem-estabelecido?.....	12
8.2.	Base Legal.....	12
8.3.	Requisitos da Documentação Apresentada .....	13
9.	Os Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido: Questões e Problemas Regulamentares....	14
10.	Medicamentos Genéricos vs. Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido .....	17
11.	Conclusão .....	19
12.	Bibliografia.....	20
13.	Anexos.....	25

## I. Introdução

*“Medicamento, toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”, (Decreto Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto). [27]*

O setor dos medicamentos com um alto nível de regulamentação no panorama atual, resultado da evolução científico-tecnológica dos últimos anos. Esta, em conjunto com acontecimentos históricos trágicos, levou à necessidade da imposição de restrições à colocação de medicamentos no mercado. Surgiu então, como pilar do processo de registo de medicamentos, a avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia.

Como forma de satisfazer os critérios referidos, existem hoje em dia vários normativos e diretrizes direcionadas para os medicamentos, criando uma legislação abrangente desde o processo de investigação destes até à sua disponibilização aos doentes.

O processo de autorização de introdução no mercado (AIM) (que surge em 1965<sup>[4]</sup>) possui igualmente legislação que define os parâmetros e documentação que as empresas deverão submeter, e que serão alvo de avaliação pelas Autoridades Competentes, responsáveis pela concessão dessa mesma autorização.

As diferentes bases legais que podem ser usadas para fundamentar o pedido de AIM acabam por ter um elevado impacto na extensão e índole da documentação fornecida no dossier. Estas têm, por este motivo, uma importância crítica na parte regulamentar.

O panorama socioeconómico atual estimula a introdução de medicamentos tão eficazes como os existentes, mas menos dispendiosos. É aqui que surge a base legal de medicamento genérico e medicamento de uso bem-estabelecido como forma de reduzir custos de introdução no mercado para medicamentos, através de um processo simplificado.

A sua similaridade leva-nos a questionar quais os casos em cada um destes se pode diferenciar, tornando-se mais útil comparativamente ao outro, bem como qual das estruturas legais (a nível da União Europeia) está mais preparada para acolher um pedido de AIM com maiores garantias de sucesso para o requerente do pedido.

## **2. A Regulamentação Farmacêutica na União Europeia**

A razão primária à necessidade de regulamentação para medicamentos é salvaguardar a saúde pública. No entanto, este objetivo deve ser alcançado por meios que não comprometam nem o desenvolvimento da indústria farmacêutica, nem as trocas em medicamentos dentro da União Europeia (UE). É possível, então, concluir quais os dois objetivos básicos da legislação farmacêutica da UE: a proteção da saúde pública e a livre circulação de medicamentos. <sup>[1]</sup>

Para ser colocado no mercado dentro do Espaço Económico Europeu (EEE) um medicamento necessita de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que é concedida a um titular dentro do EEE. <sup>[1]</sup>

Este titular é responsável pela colocação do medicamento (para o qual obteve aprovação) no mercado, quer o faça ele próprio ou através de uma ou mais pessoas responsáveis para o mesmo. <sup>[2]</sup>

Esta autorização pode ser concedida por uma autoridade nacional para o respetivo Estado-Membro (EM) (seguindo, no entanto, as normas europeias em vigor), ou ser efetuada conjuntamente entre os EMs da UE e a Comissão Europeia (CE), constituindo assim o Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão de Medicamentos. <sup>[1]</sup>

Como passo comum a todos os procedimentos está a avaliação técnico-científica que é efetuada para garantir a segurança, qualidade e eficácia do medicamento ao qual se vai conceder a AIM. <sup>[3]</sup>

## **3. A História da Regulamentação Farmacêutica na União Europeia**

A primeira Diretiva Europeia direcionada aos medicamentos (65/65/CEE de 26 de janeiro de 1965) procurava estabelecer e manter um alto nível de proteção da saúde pública, requerendo para tal uma autorização de comercialização para medicamentos originais.

Esta surgiu após o conhecido desastre da talidomida, na década de 60, em que mais de 10000 crianças nasceram com malformações nos membros (resultantes da toma de talidomida, como sedativo e antiemético, por parte das mães). Sendo, portanto, um caso chocante para a população e para as autoridades de saúde pública, é este o acontecimento marcante ao qual é possível atribuir a consciencialização para a necessidade de regulamentação farmacêutica. Isto tinha em vista evitar que os medicamentos pudessem ser comercializados sem autorização e, conseqüentemente, evitar que algo semelhante pudesse vir a acontecer. <sup>[4]</sup>

No ano de 1975 surgiram outras duas diretivas - 75/318/CEE e 75/319/CEE – que visavam trazer para a UE os benefícios dos medicamentos inovadores, pela introdução de um

novo procedimento de AIM, o reconhecimento mútuo. Estabeleceram ainda um comité - substituído nos dias de hoje pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) - cujas funções tinham como objetivo facilitar o processo de reconhecimento mútuo referido, avaliando se os medicamentos se encontravam de acordo a diretiva 65/65/CEE. <sup>[5]</sup><sup>[6]</sup>

Em 1992 foram aprovadas algumas diretrizes para a rotulagem, embalagem, publicidade e distribuição de medicamento. Para além disto, foi aqui que surgiu o sistema de farmacovigilância (a vigilância da segurança de um medicamento durante o seu tempo de vida no respetivo mercado) na UE, sendo exigido aos EMs sistemas nacionais para recolher e avaliar as reações adversas aos medicamentos, tomando medidas adequadas sempre que tal fosse necessário.

Em janeiro de 1995 entrou em vigor um novo sistema de autorização de introdução de medicamentos no mercado, juntamente com a criação da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA), atualmente Agência Europeia do Medicamento (EMA). Através desta surge aqui, também, uma nova via: o procedimento centralizado (permitindo que um medicamento pudesse ser autorizado simultaneamente para todos os EM). <sup>[7]</sup>

Em 2001 foi publicada a Diretiva 2001/83/CE que, apesar de não alterar as diretivas existentes em matéria de medicamentos de uso humano, reúne num único texto legal as várias diretivas publicadas anteriormente, simplificando o sistema.

A partir do ano de 2004, várias reformas legislativas foram executadas, com o objetivo de responder aos desafios a nível de matéria de saúde pública e política europeia. As principais alterações prenderam-se com a estrutura da EMA, os sistemas de farmacovigilância e a transparência de informação. <sup>[8]</sup>

Mais recentemente, a Diretiva de Medicamentos Falsificados 2011/62/UE surgiu com o propósito de proteger a população contra a ameaça crescente de medicamentos falsificados, que podem conter na sua composição ingredientes, ativos ou não, não indicados na rotulagem, de má qualidade ou em dosagem errada. Isto deve-se a uma má avaliação de qualidade, segurança e eficácia, e constitui um potencial perigo para a saúde pública pois foi demonstrado que os estes medicamentos chegam aos doentes tanto por meios ilegais como através da cadeia de distribuição de medicamentos legal. Para evitar que tal aconteça, esta diretiva tem como objetivo definir novas regras para a importação de substâncias ativas para a UE. <sup>[9]</sup>

Muitos foram os passos dados a nível de regulamentação da área farmacêutica desde os anos 60. Ao longo de quase 60 anos são visíveis os benefícios da mesma para a saúde pública, através da cada vez maior rapidez com que é dada resposta às ameaças à saúde pública que surgem através da área farmacêutica e dos medicamentos (quer a nível de segurança, eficácia ou qualidade). É necessário continuar a identificar as lacunas da legislação, e assegurar

que os desenvolvimentos futuros e as práticas científicas modernas continuem a fornecer à UE medicamentos seguros, com eficácia e qualidade comprovadas, sem bloquear a introdução no mercado de inovações, ao mesmo tempo que não seja colocada em causa a saúde pública.

#### **4. A Agência Europeia do Medicamento (EMA)**

Surgindo como uma das agências descentralizadas da UE, a anteriormente denominada Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA, do inglês *European Medicines Evaluation Agency*) foi criada pelo Regulamento (CEE) n° 2309/93, de 22 de julho de 1993 (embora só tenha entrado em funções no ano de 1995), com a missão de promover a excelência científica na avaliação e supervisão de medicamentos, para o benefício da saúde pública e animal, dentro da própria UE. A sua criação é paralela ao estabelecimento de procedimentos comunitários de autorização e introdução no mercado e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário. O seu nome foi posteriormente alterado para Agência Europeia do Medicamento (EMA), juntamente com uma atualização no funcionamento dos procedimentos de pedidos de AIM, que permitiu que os medicamentos seguros e inovadores fossem introduzidos mais rapidamente no mercado, através do Regulamento (CE) n° 726/2004. <sup>[2]</sup><sup>[10]</sup>

A avaliação científica de pedidos de AIM apresentados a nível da UE é da responsabilidade da EMA. No entanto, esta não intervém na avaliação do valor terapêutico acrescentado ou em quaisquer matérias farmacoeconómicas como o custo-efetividade dos medicamentos, que continuam a ser responsabilidades nacionais de cada EM. Dispõe ainda de uma rede de farmacovigilância que permite monitorizar constantemente a segurança dos medicamentos e desempenha um importante papel na promoção da inovação e investigação da Indústria Farmacêutica, ao fornecer aconselhamento científico às empresas para o desenvolvimento de novos medicamentos. <sup>[11]</sup>

A EMA é composta por um Conselho de Administração independente, formado por 35 membros representantes dos EMs, CE, Parlamento Europeu, profissionais de saúde e doentes. É liderada por um diretor executivo, e conta com uma estrutura permanente de colaboradores, supervisionados pelo Conselho de Administração. <sup>[12]</sup> Possui ainda sete comités cujo trabalho é a base da atividade da própria Agência. As decisões e pareceres destes são baseados em critérios científicos, com o objetivo de determinar se os medicamentos da UE satisfazem as condições de segurança, eficácia e qualidade necessárias.

Estes comités são:

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP);
- Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC)a;
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP);
- Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP);
- Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC);
- Comité de Terapias Avançadas (CAT);
- Comité Pediátrico (PDCO).<sup>[13]</sup>

#### **4.1. O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)**

Sendo parte integrante da EMA, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), é responsável pelas decisões ou pareceres desta sobre todas as questões relativas aos medicamentos de uso humano tendo, portanto, um papel fundamental no processo de comercialização de medicamentos na UE. Tem uma importante função a nível da farmacovigilância, ao monitorizar todas as notificações de reações adversas de medicamentos aos quais já tenha sido concedida uma AIM, e recomendando à CE o comportamento a ter, quer seja este alterar, suspender ou retirar do mercado um medicamento.

O CHMP é composto por:

- um presidente, eleito pelos próprios membros;
- um membro e um suplente nomeados por cada um dos vinte e oito EMs, pela Islândia e pela Noruega;
- até cinco membros cooptados, escolhidos entre os peritos nomeados pelos EMs ou pela EMA, e chamados para fornecer conhecimentos mais específicos numa dada área científica.

Além das mais diversas funções ao nível dos procedimentos de AIM na UE, o CHMP assiste as empresas para a elaboração de protocolos relacionados com o desenvolvimento de novos medicamentos, presta aconselhamento científico, elabora diretrizes, científicas e regulamentares para a indústria farmacêutica e colabora com entidades internacionais, através de parcerias, para a harmonização dos requisitos regulamentares de medicamentos.<sup>[14] [15] [16]</sup>

## 5. Os Diferentes Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros da União Europeia

Para um medicamento poder ser comercializado dentro dos EMs da UE necessita de uma AIM, que é concedida a um requerente (que após aprovação da mesma se torna no titular da AIM) depois de um processo de avaliação técnica e científica exigente e complexo. Esta autorização pode ser válida para um, vários ou todos os EMs dentro da UE, dependendo para isso do processo pelo qual é pedida a AIM.

A Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) é, em Portugal, responsável por após uma avaliação da documentação de qualidade, segurança e eficácia, levada a cabo por peritos e técnicos especializados; caso esses parâmetros sejam comprovados (segundo os requisitos aprovados na UE), pode conceder a AIM no território nacional para um determinado medicamento. <sup>[17]</sup>

Fora este Procedimento Nacional, o sistema europeu inclui, para atribuição de uma AIM a um medicamento dentro da UE em mais do que um EM, outras três diferentes vias: Procedimento Centralizado (CP), Procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRP) e Procedimento Descentralizado (DCP), diferenciados a nível regulamentar.

No caso do Procedimento Centralizado (também chamado procedimento comunitário), a AIM é válida para todos os EMs da UE. A EMA é responsável pela gestão deste processo, que é obrigatório para alguns medicamentos, como por exemplo medicamentos órfãos e medicamentos de terapia avançada (terapia genética, terapia com células somáticas, etc.). Os medicamentos genéricos também podem ser autorizados através desta via. O CHMP é responsável por conduzir a avaliação inicial dos medicamentos que visam obter AIM via CP e, ainda, por várias atividades pós-autorização, incluindo a avaliação de quaisquer modificações ou extensões a uma AIM já existente. <sup>[2] [15] [18]</sup>

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo tem como princípio basilar a obtenção de uma AIM a nível nacional num EM da UE, que passa a ser denominado como Estado-Membro de Referência (EMR). Esta autorização servirá de base ao pedido que se irá submeter noutra(s) EM(s), que poderá ser, posteriormente, reconhecida mutuamente por este(s) para o mesmo medicamento. O requerente de AIM pede ao EMR que elabore ou atualize um relatório de avaliação do medicamento, que juntamente com outros documentos são enviados aos EMs envolvidos. Estes aprovam os documentos enviados e o relatório, encerrando assim o procedimento e dando conhecimento ao requerente. <sup>[19]</sup>

Quando um medicamento não possui AIM em nenhum EM da UE, pode ser utilizado um Procedimento Descentralizado (caso se pretenda obter autorização em mais que um EM;

caso contrário, poderá ser usado o Procedimento Nacional). Este pedido, submetido em vários EM concomitantemente, necessita que um deles seja o EMR, que irá realizar um relatório de avaliação. Todos os restantes EM envolvidos irão comentar este documento. No final do procedimento são atribuídas AIM nacionais, tanto no EMR de Referência como nos EMs envolvidos. <sup>[19] [20]</sup>

Tanto no MRP como no DCP, o CHMP é responsável por arbitrar casos onde há discordância entre os EMs, nomeadamente relativa à AIM para um determinado medicamento. O CHMP também atua em casos onde há preocupações relacionadas com a proteção da saúde pública ou quando há interesses para a UE em jogo. <sup>[15]</sup>

Intervém ainda nestes procedimentos, além do CHMP, o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados – Humanos (CMDh, do inglês *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures(human)*). Criado oficialmente com a revisão da legislação em 2005, com a Diretiva 2004/27/CE, analisa as questões que se relacionem com a AIM de um medicamento num ou mais EM de acordo com o MRP e o DCP, facilitando assim os processos.

Assim, é responsável por, em caso de desacordo e pelos meios possíveis, tentar que os membros cheguem a um consenso antes de remeter a questão para o CHMP, fazendo com que apenas casos excecionais sejam comunicados à EMA. O grupo tem ainda a função de ostentar uma visão harmonizada da interpretação dos diferentes Regulamentos e Diretivas, facilitando a sua implementação. <sup>[2] [19] [21] [22]</sup>

Qualquer que seja o procedimento, um pedido de AIM passa por diferentes fases até a sua aprovação ou rejeição. Estes variam tanto na complexidade como, principalmente, no espaço temporal desde o pedido até à atribuição, sendo por isso necessário definir qual a via pela qual se pretende seguir, tendo por base os objetivos finais.

## **6. A Submissão do Pedido de AIM**

O pedido de AIM necessita de documentação suporte, que obedece a uma dada estrutura com inúmeros requisitos regulamentares, definidos por normas internacionais e harmonizados a uma escala (quase) global. Com a diminuição da disparidade e especificidade nacionais dos requisitos da documentação foi permitido às empresas farmacêuticas, cada vez mais globalizadas, diminuir os custos e tempo do processo, permitindo um maior acesso aos medicamentos pelas diferentes populações. <sup>[23]</sup>

Esta harmonização foi materializada com o aparecimento da *International Conference on Harmonization (ICH)*, que foca as suas áreas de ação na segurança, qualidade e eficácia de novos

medicamentos. A aglomeração destes pilares levou à criação de uma estrutura denominada de Documento Técnico Comum (CTD, do inglês *Common Technical Document*), hoje em dia em formato de submissão eletrónica – eCTD - sendo esta última a obrigatória nos países da UE desde janeiro de 2016 para NP, MRP e DCP, sendo que para procedimentos centralizados já é obrigatória desde julho de 2015. Com este modelo é pretendido que a revisão dos dados principais (pelos peritos) seja facilitada. <sup>[23]</sup> <sup>[24]</sup>

Este dossier está organizado em 5 módulos. O módulo 1, definido pela CE juntamente com as autoridades dos EMs e a EMA, é onde consta a informação administrativa, regional e nacional. O módulo 2 inclui o sumário geral de qualidade, sumário e avaliação crítica pré-clínica e sumário e avaliação crítica clínica. O módulo 3, conhecido como o módulo da qualidade, contém a documentação química, farmacêutica e biológica. O módulo 4 contém os relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento, e o módulo 5 os relatórios dos ensaios clínicos. <sup>[25]</sup>

Para medicamentos genéricos, o módulo 4 não se aplica porque os estudos não clínicos da substância ativa já foram efetuados para o medicamento de referência. Os estudos clínicos que constam do módulo 5, neste mesmo caso, dizem respeito apenas aos estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE) realizados. Para os medicamentos de uso bem-estabelecido estes serão substituídos com recurso a bases bibliográficas disponíveis no domínio público, que permitem a extrapolação destes dados clínicos a nível de eficácia e segurança, para o medicamento que se propõe a ser introduzido no mercado.

## **7. Medicamentos Genéricos**

### **7.1. O que é um medicamento genérico?**

Segundo a Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro, que institui um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano, pode-se entender como medicamento genérico *“um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância activa são considerados uma mesma substância activa, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com segurança e/ou eficácia.”* (Diretiva 2001/83/CE). <sup>[19]</sup>

Em Portugal, a definição de medicamento genérico surge com o Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto, que transpõe para o panorama nacional a definição europeia referida anteriormente (embora o setor esteja regulamentado desde os anos 90).<sup>[26] [27]</sup>

A base legal para os pedidos de AIM ao abrigo de medicamento genérico centra-se no artigo 10(a) da Diretiva 2001/83/CE. Posto isto, o vulgo genérico não é mais que um medicamento que é desenvolvido para ser o mesmo medicamento ao qual já foi previamente concedida uma AIM, chamado de medicamento de referência, podendo apenas diferir em excipientes, nome, aparência e embalagens (primária e/ou secundária) deste.<sup>[19]</sup>

Entende-se por medicamento de referência (ou inovador) um medicamento original, que esteja autorizado, dentro dos termos do artigo 6º e em conformidade com o artigo 8º da Diretiva 2001/83/CE (ver anexos 1 e 2). Ou seja, possui uma AIM que foi atribuída após uma avaliação da documentação completa, da qual fazem parte todos os resultados e conclusões de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos.

É possível, com isto, entender qual a verdadeira vantagem de introduzir no mercado um medicamento genérico: caso seja possível demonstrar, através de ensaios de BD/BE, a bioequivalência com um outro medicamento de referência, a apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos é dispensada. Este medicamento de referência deverá ter, no entanto, autorização num dos EMs ou na UE há pelo menos 8 anos, embora os genéricos só possam ser comercializados 10 anos<sup>1</sup> após a autorização inicial, quer a nível nacional ou da UE.<sup>[27]</sup>

A dispensa da apresentação dos ensaios pré-clínicos e clínicos não é válida caso se verifique uma das seguintes situações:

- A bioequivalência em relação a um medicamento de referência não puder ser demonstrada com estudos de BD/BE;
- O medicamento sofra alterações da(s) substância(s) ativa(s), forma farmacêutica, dosagem, via de administração ou indicações terapêuticas, relativo ao medicamento de referência;
- Caso o medicamento seja biológico (similar a um medicamento biológico de referência) e não coerente com as definições predispostas de medicamento genérico (devido a diferenças com matérias primas ou processos de fabrico, entre outros).<sup>[19]</sup>

---

<sup>1</sup> Caso o titular de AIM do medicamento de referência tenha obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas nos primeiros 8 anos, os genéricos só podem ser comercializados ao fim de 11 anos.

## 7.2. Particularidades Legais

A necessidade dos medicamentos genéricos e dos medicamentos de referência terem a mesma composição qualitativa e quantitativa estende-se, apenas, à substância ativa e não aos excipientes. Estes não deverão interferir nem na segurança nem na eficácia do medicamento. As diferenças são avaliadas pelas autoridades com base nos conhecimentos científicos de que dispõem. No caso de serem utilizadas diferentes formas do princípio ativo autorizado, como sais, ésteres ou outros derivados, deve ser fornecida documentação adicional que comprove a segurança e/ou eficácia dos mesmos. Os ensaios de BD/BE poderão não ser necessários caso o requerente consiga demonstrar que o medicamento genérico cumpre os critérios definidos nas respetivas diretivas. <sup>[19] [28]</sup>

Segundo o Tribunal Europeu de Justiça, a forma na qual o medicamento é apresentado e a forma na qual é administrado devem ser tidas em conta. Por exemplo, medicamentos que após mistura formem soluções diferentes (macro e microemulsões, por exemplo) devem ser tratados como a mesma forma farmacêutica, se as diferenças não forem significativas em termos científicos. <sup>[29]</sup>

## 7.3. Como é que um medicamento genérico é avaliado?

Ao longo dos anos em que um medicamento de referência é comercializado, a informação sobre a sua eficácia e segurança e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s) é cada vez maior. Segundo a legislação, para a obtenção de AIM é requerido ao medicamento genérico que apresente testes que demonstrem que este é comparável com o medicamento de referência. Mais especificamente, é necessária informação sobre a qualidade do medicamento. É ainda necessária a informação resultante de ensaios de BD/BE, para definir o medicamento genérico e o medicamento de referência como bioequivalentes. <sup>[27] [30]</sup>

Dois medicamentos são definidos como bioequivalentes se forem equivalentes farmacêuticos e a sua biodisponibilidade após a administração na mesma dose for semelhante ao ponto dos seus efeitos, tanto a nível de eficácia como de segurança, serem fundamentalmente os mesmos. <sup>[27] [31]</sup>

Os medicamentos são equivalentes farmacêuticos se contiverem a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica. <sup>[27] [32]</sup>

Estes estudos só são necessários para medicamentos genéricos que sofram absorção previamente, como os medicamentos destinados à via de administração oral, estando

dispensados em genéricos que sejam administrados diretamente na corrente sanguínea, como por exemplo através da via intravenosa.

Uma vez autorizado o medicamento genérico, a informação do medicamento, isto é, o resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo (FI) e rotulagem, vai incluir o mesmo conteúdo tanto no medicamento genérico como no medicamento de referência. As únicas diferenças poder-se-ão relacionar com disparidades em excipientes, ou indicações patenteadas<sup>2</sup>. Se existirem precauções adicionais por causa de um excipiente, estas vão aparecer tanto na rotulagem como no FI do medicamento genérico. <sup>[30]</sup>

Apesar de este sistema de avaliação de medicamentos genéricos poder, por vezes, aparentar ser excessivamente exigente para com o próprio genérico, existe uma base fundamentada que explica a sua necessidade. Não se espera apenas que um determinado medicamento genérico trate uma situação clínica, mas que seja também intercambiável com o medicamento de referência, não podendo tratar a patologia em questão com maior nem com menor eficácia que este, nem com menos ou mais efeitos adversos. Apenas assim é possível existir uma permuta entre os medicamentos sem preocupações de outro grau, sendo este rigor e credibilidade do sistema essencial para que o conceito de genérico não sofra, *per se*, uma desacreditação, que seria fácil acontecer caso para um restrito número de medicamentos genéricos fosse testemunhada uma não-equivalência. <sup>[33]</sup>

#### **7.4. Biowaiver baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica**

O *biowaiver* baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês *Biopharmaceutics Classification System*) (*BCS-based biowaiver*) é utilizado para reduzir os estudos BD/BE *in vivo*, sendo para isso um substituto destes, caso os resultados *in vitro* sejam considerados satisfatórios. Estes estudos podem até ser mais discriminatórios que os próprios estudos *in vivo*, caso os pré-requisitos descritos na Diretiva para a Investigação da Bioequivalência (Guideline On The Investigation Of Bioequivalence), da EMA, sejam cumpridos.

No entanto, requerer um *BCS-based biowaiver* é restritivo a substâncias ativas altamente solúveis, com absorção em humanos conhecida e consideradas “não críticas” em termos de intervalo terapêutico. Não é aplicável a todas as formas farmacêuticas, mas é para, entre outras, formas farmacêuticas de libertação imediata.

---

<sup>2</sup> Se o medicamento de referência possuir uma indicação, ou mais, protegidas por patente, estas não poderão aparecer na informação do medicamento

Este processo tem o objetivo apenas de abordar a questão de bioequivalência entre um medicamento de referência e um outro. Isto é útil para provar a bioequivalência entre genéricos e medicamentos de referência, bem como noutros casos onde esta esteja necessite de justificação. <sup>[34]</sup>

## **8. Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido**

### **8.1. O que é um medicamento de uso bem-estabelecido?**

Como já foi descrito para o caso dos medicamentos genéricos, um dossier de AIM pode consistir em toda a documentação relativa à qualidade, mas com uma redução a nível dos módulos que contêm os dados pré-clínicos e clínicos. Este processo é também válido para, além de outros, os chamados medicamentos de uso bem-estabelecido ou medicamentos bibliográficos. <sup>[35]</sup>

De acordo com o Artigo 10º-A da Diretiva 2001/83/CE (ver anexo 3) é possível substituir os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos por referências detalhadas a publicações científicas (de domínio público) se puder ser demonstrado que a substância ativa de um medicamento esteve em uso bem-estabelecido dentro da UE por, pelo menos, 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível aceitável de segurança. É neste conceito que assenta a própria definição de medicamento de uso bem-estabelecido, que se refere ao uso para uma utilização terapêutica específica, já conhecida. <sup>[1] [36]</sup>

### **8.2. Base Legal**

De forma a demonstrar o uso terapêutico bem-estabelecido dos componentes dos medicamentos, há que atender a vários fatores específicos (definidos no anexo I da Diretiva 2001/83/CE) que são:

- O período de tempo durante o qual a substância tem sido usada regularmente em doentes;
- Os aspetos quantitativos da utilização da substância, tendo em conta a extensão da sua utilização na prática, geograficamente, e a dimensão em que cada utilização foi monitorizado recorrendo à farmacovigilância, ou outros métodos;
- O grau de interesse científico na utilização da substância (que se reflete nas publicações científicas sobre a mesma);
- A coerência das avaliações científicas. <sup>[19]</sup>

Isto leva a que diferentes períodos de tempo possam ser necessários para demonstrar o uso bem-estabelecido de diferentes substâncias. Períodos de tempo esses que nunca devem ser menores que uma década após a primeira utilização sistemática (e documentada) dessa mesma substância como medicamento dentro da UE.

Os dados de ensaios clínicos e, por exemplo, do uso compassivo, podem ser submetidos apesar de não substituírem a demonstração do uso extensivo pelo período de 10 anos referido anteriormente. Esta demonstração pode ter em conta alguns fatores, como por exemplo, e quando relevante, a prevalência da doença.

Não é possível referir apenas o uso bem-estabelecido para novas indicações terapêuticas, sendo necessária informação adicional sobre as mesmas, juntamente com os dados pré-clínicos e de segurança, seguindo para tal o descrito no Artigo 8(3) da Diretiva 2001/83/CE (ver anexo 2).<sup>[19]</sup>

### **8.3. Requisitos da Documentação Apresentada**

O requerente de AIM que siga o uso bem-estabelecido como modelo base deve apresentar documentação que abranja todos os aspetos da avaliação da eficácia e segurança, incluindo uma revisão bibliográfica relevante. Esta deve ter em conta estudos pré e pós-introdução no mercado da substância ativa, assim como literatura científica publicada referente a estudos epidemiológicos. A documentação que seja desfavorável deve também ser comunicada.

A validação das referências bibliográficas, nomeadamente de dados de farmacovigilância (e não apenas dos estudos e ensaios), é de extrema importância, pois também esses dados podem constituir uma prova válida da eficácia e segurança, se estas mesmas fontes forem explicadas e fundamentadas coerentemente. Caso isto aconteça, estes dados de pós-comercialização adquirem aqui especial relevo, necessitando de um maior ênfase por parte do requerente.

Se não existir uma qualquer informação, a justificação da sua inexistência deve ser apresentada de forma a mostrar que, embora assim o seja, os níveis de segurança e eficácia são aceitáveis. Se forem apresentados dados referentes a um medicamento diferente do que se destina a ser introduzido no mercado, é necessário que as sínteses, não clínicas e/ou clínicas, esclareçam a importância dos mesmos, pois é necessário decidir se esse medicamento pode ser considerado análogo (apesar das diferenças) daquele para o qual se apresenta o pedido de AIM.<sup>[1] [19]</sup>

## 9. Os Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido: Questões e Problemas Regulamentares

Apesar de não ser o procedimento mais usado, os pedidos de AIM segundo a via de uso bem-estabelecido são comuns. Devido a discordâncias entre EMs, os pedidos são submetidos ao CHMP para avaliação (segundo o Artigo 29º(4) da Diretiva 2001/83/CE), sendo de seguida dados alguns exemplos das decisões tomadas e dos resultados do processo de arbitragem para vários medicamentos, bem como quais as implicações destes casos para o futuro dos medicamentos bibliográficos.

Como primeiro exemplo, refere-se um caso que retrata dois produtos, cápsulas e comprimidos de ribavirina. A AIM de ambos os produtos foi recusada pela CE, por recomendação do CHMP, pelas razões que serão seguidamente descritas. O requerente não apresentou provas suficientes de uma utilização sistemática e documentada, fora de ensaios clínicos e uso compassivo, que sustentassem o uso bem-estabelecido desta substância (na indicação referida) dentro do EEE. Os dados bibliográficos apresentados também não eram relevantes para o produto em causa, por se relacionarem com vários produtos com diferentes formulações que, apesar de conterem a mesma substância ativa, não permitiam a extrapolação de dados (quer a nível de indicação terapêutica, posologia ou duração do tratamento) para os medicamentos aqui em causa - as cápsulas e comprimidos de ribavirina. Ainda, a bibliografia submetida não era suficiente para demonstrar o uso da ribavirina, na indicação pretendida, pelo período de 10 anos dentro do EEE. Foi com base nestas incongruências que o CHMP recomendou que não fosse concedida a AIM, o que se veio a verificar. <sup>[37]</sup>

De seguida, e abordando um caso diferente referente a uma solução oral de dexametasona, poder-se-á ver em que base um pedido de AIM, para medicamentos de uso bem-estabelecido, é autorizado pela CE.

Após discussão pelos EMs envolvidos, estes consideraram que os dados bibliográficos submetidos referentes a uma diferente forma farmacêutica desta substância ativa (comprimidos) não permitiam a extrapolação para a solução oral de dexametasona, sem dados adicionais adequados que estabelecessem o paralelismo entre ambos.

Apesar da vasta quantidade de publicações enviadas, poucos eram referentes a uma formulação oral/xarope, como era pretendido, embora demonstrassem o uso extensivo da dexametasona na prática clínica, dentro do EEE, por várias décadas.

Nos artigos estava em falta a composição da solução oral de dexametasona, levantando a questão de os dados poderem ou não ser suficientes para permitir a extrapolação de uma forma farmacêutica para outra.

Com isto, foi pedido ao requerente dados adicionais que facilitassem este mesmo processo. Introduce-se aqui o conceito de *BCS-based biowaiver*<sup>3</sup> descrito anteriormente, que permite demonstrar a bioequivalência em medicamentos.

O requerente utilizou um estudo *in vitro*, literatura, dados de dissolução e a prova de que os excipientes não interferiam na biodisponibilidade, comprovando que a substância se encontrava dentro dos critérios favoráveis definidos para a aplicação de *BCS-based biowaiver*. Tendo em conta este processo e os dados bibliográficos, a bioequivalência foi comprovada, fazendo com que a solução oral de dexametasona tivesse uma avaliação da relação benefício/risco positiva por parte do CHMP; foi então recomendado à CE que fosse concedida a AIM a este medicamento. [38] [39]

No entanto, e talvez por falta de legislação dentro da área dos medicamentos de uso bem-estabelecido, é necessária uma avaliação muito específica e detalhada de cada caso, havendo também discordâncias entre a avaliação do CHMP e a CE.

Temos como exemplo um caso que descreve o procedimento de um pedido de AIM por uso bem-estabelecido para um medicamento órfão, usando um CP. A substância ativa aqui em questão é o ácido cólico, indicado para o tratamento de deficiências genéticas na síntese de ácidos biliares. Os dados bibliográficos sustentavam a eficácia e segurança da substância.

O pedido referenciava a existência de condições especiais (relatadas no Artigo 14(8) do Regulamento (CE) 726/2004), devido à raridade dos casos aos quais o medicamento era destinado. Também não era possível recolher mais informação, pelo confronto com os princípios da ética médica.

Com isto, o CHMP recomendou que fosse concedida a AIM tendo em conta as circunstâncias excecionais apresentadas, considerando os poucos doentes reportados na bibliografia como representativos de toda a população, uma vez que não era possível recolher mais dados.

A CE recusou a AIM, justificando a decisão com o facto de o pedido não cumprir os requisitos obrigatórios definidos nas diretivas, considerados fundamentais para assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Concluiu-se, assim que pedidos de uso bem-

---

<sup>3</sup> No caso das formulações de libertação imediata:

- A substância ativa tem uma alta solubilidade e absorção completa (*BCS-Class I*, ver anexo 5), uma muito rápida dissolução *in vitro* e os excipientes não tem qualquer impacto na biodisponibilidade;
- A substância tem uma alta solubilidade, mas uma absorção limitada (*BCS-Class III*, ver anexo 5), uma dissolução *in vitro* muito rápida e os excipientes forem qualitativamente os mesmos e quantitativamente muito semelhantes.

Na generalidade, a decisão de atribuição de *BCS-based biowaiver* deverá ser mais criticamente avaliada para medicamentos com substâncias ativas *BCS-Class III* do que *Class I* (ver anexo 5) (devido, por exemplo à absorção em locais específicos ou ao risco de interação com proteínas transportadoras no local de absorção). [34]

estabelecido baseados em estudos clínicos, em circunstâncias excepcionais, não eram compatíveis a nível legal com a Diretiva 2001/83/CE.

Alguns anos após esta decisão, no entanto, o Tribunal Europeu de Justiça obrigou a que a decisão tomada pela CE fosse revertida, autorizando a introdução no mercado do medicamento. <sup>[40]</sup>

Existe uma base legal, por vezes ténue, que separa os conceitos de medicamento genérico e medicamento de uso bem-estabelecido, como podemos ver de seguida.

Noutra situação, e referindo um medicamento com loratadina como substância ativa, que procurava AIM através da constatação de uso bem-estabelecido, alguns EM consideraram que a bibliografia submetida não concedia certezas sobre a eficácia e segurança do medicamento em causa. Pelo facto de não estar completamente definido nos documentos, que suportavam estes dois critérios, quais as composições dos medicamentos estudados, os critérios supracitados não podiam ser avaliados convictamente. Contudo, foi provado o uso sistemático dentro do EEE ao longo de uma década.

Apesar do requerente ter argumentado que a literatura dos medicamentos que aqui foram usados como comparativos era relevante para o que aqui procurava a AIM, o CHMP não concordou, e contra-argumentou ao dizer que a substância não se encontrava nem na *Class 1* nem na *Class 3* do BCS (ver anexo 5), pelo que a extrapolação dos dados não era válida (contrariamente ao que foi verificado no caso descrito anteriormente).

Foram também submetidos dados farmacocinéticos, para demonstrar a eficácia e segurança da loratadina, que comparavam este medicamento com outro, que continha a mesma substância ativa. Os artigos apresentavam discrepâncias significativas, pelo que não permitam concluir acerca dos parâmetros em estudo.

O CHMP verificou ainda que, estes artigos eram referentes em específico a um medicamento, considerando os dados relativos apenas a uma fonte, caindo, assim, no âmbito da definição de medicamento de referência. Ao usar este termo passamos a estar no campo de ação de medicamento genérico, sendo possível considerar este caso não como um medicamento de uso bem-estabelecido, mas como um pedido de AIM para um genérico que não obteve aprovação. <sup>[41]</sup>

Com os casos supracitados, é possível verificar que a via de medicamento de uso bem-estabelecido é, muitas vezes, causa de discordâncias entre EM, levando a um certo número de arbitragens pelo CHMP. Ao analisar as questões levantadas em cada um dos casos apresentados, é possível perceber alguns dos requisitos aos quais um pedido de AIM por uso bem-estabelecido deverá obedecer, embora muito haja por saber e perceber.

Verificou-se que, quando se inclui dados bibliográficos de várias fontes, citando diferentes formulações, a extrapolação para o medicamento em causa torna-se difícil. Ao mesmo tempo, fontes bibliográficas que usem apenas uma formulação podem ser vantajosas, ainda assim podendo necessitar de dados complementares (de bioequivalência) para fazer a extrapolação. Como foi visto, o uso de *BCS-based biowaiver* pode ser aplicado em pedidos de uso bem-estabelecido, não sendo apenas usado no caso dos medicamentos genéricos. Tendo em conta os benefícios para a saúde pública, medicamentos órfãos também podem seguir a via de medicamento de uso bem-estabelecido para terem AIM. Estas autorizações devem-se às condições excecionais em que são apresentadas.

Como já foi referido anteriormente, não há uma diretiva específica sobre quais as especificações técnicas necessárias para cumprir o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE. No entanto, esta diretiva específica não tem, necessariamente, de ser desenvolvida, uma vez que vários pedidos de uso bem-estabelecido têm conseguido ser avaliados pelas autoridades reguladoras europeias.

É possível que, apesar de não ser obrigatório, um aumento na legislação, esclarecendo as questões até aqui levantadas, pudesse permitir reduzir atrasos desnecessários e evitáveis na concessão da AIM, beneficiando, no final, os doentes.

#### **10. Medicamentos Genéricos vs. Medicamentos de Uso Bem-Estabelecido**

Ambos os procedimentos, tanto para medicamentos genéricos como para medicamentos de uso bem-estabelecido, permitem, de certa forma, omitir total ou parcialmente parte da documentação base necessária para se proceder a um pedido de AIM, nomeadamente no que diz respeito aos módulos que contêm os dados clínicos e pré-clínicos. No entanto, as diferenças basilares devem-se ao facto dos medicamentos genéricos necessitarem de apresentar estudos BD/BE para provar a sua bioequivalência farmacêutica com um medicamento de referência, autorizado na UE. Nos medicamentos de uso bem-estabelecido estes estudos não são, na base do próprio conceito, necessários, e, igualmente, a necessidade de um medicamento de referência autorizado não existe. Isto faz com que várias fontes bibliográficas possam ser utilizadas, referindo vários medicamentos, com a mesma substância ativa, mas não necessariamente na mesma forma farmacêutica ou dose. De referir que o objetivo primário é o mesmo, provar a bioequivalência, e posto isto, é importante referir que quanto mais a bibliografia apresentada se afastar do medicamento para o qual se procura autorização, mais difícil a mesma vai ser de provar. Isto acaba por nem sempre tornar o processo viável.

Contrariamente aos medicamentos genéricos, até à data não há diretivas oficiais da UE para os requerentes, sobre os requisitos específicos para os medicamentos de uso bem-estabelecido. A legislação apenas define a base legal para a definição de uso bem-estabelecido, ou seja, os critérios base aos quais a bibliografia tem de obedecer. As únicas orientações disponíveis surgem de decisões da CE, tendo por base os processos de arbitragem do CHMP. Para um requerente que escolha esta via, isto torna mais difícil ainda ter controlo sobre os dados apresentados, pois a sua avaliação, quer seja positiva ou negativa, é subjetiva, e é alvo muitas vezes de discussão pelos grupos determinados na regulamentação para tal.

Dentro da UE, a via de medicamento de uso bem-estabelecido tem sido usada, em certos casos, como a base legal para a introdução no mercado de medicamentos quando não é possível identificar um medicamento inovador na mesma.

Caso um medicamento de referência possa ser identificado, os possíveis requerentes deverão dar seguimento ao processo submetendo o medicamento segundo a base legal de medicamento genérico.

A preferência das vias recai, claramente, sobre os medicamentos genéricos, não só por existirem diretivas oficiais e um maior controlo, por parte do requerente, da validade dos documentos apresentados. Tal facto é fácil de observar, bastando recorrer à base de dados de registo de medicamentos da UE, que mostra que um maior número de medicamentos genéricos foi processado, comparativamente aos medicamentos bibliográficos.<sup>[42]</sup>

## II. Conclusão

A legislação farmacêutica atual torna o mercado dos medicamentos um dos mais regulados, fazendo com que seja possível ter no mercado medicamentos com qualidade, segurança e eficácia comprovadas, independentemente da base legal através da qual é feito o pedido de AIM.

Os medicamentos genéricos e os medicamentos de uso bem-estabelecido refletem muito bem, a evolução que a área regulamentar tem sofrido, evoluindo para processos mais curtos mas com o mesmo nível de exigência; isto permite à população uma maior facilidade de acesso aos medicamentos.

Ambas as vias, apesar de serem similares, utilizam diferentes processos para alcançar o mesmo objetivo: encurtar o dossier de AIM. É aqui que surgem as principais diferenças: para um medicamento genérico, há maior segurança no pedido para o requerente, por haver legislação específica que estabelece quais os critérios aos quais o processo deve obedecer.

No caso dos medicamentos de uso bem-estabelecido, a ambiguidade de critérios leva a que, na maior parte dos casos, haja dificuldade em estabelecer os parâmetros base de segurança e eficácia. É no entanto importante perceber que esta falha não se deve, apenas, ao requerente, pois devido à falta de legislação na área este apenas se pode orientar por processos anteriores. Como vimos, também será fácil um processo por esta via cair no âmbito de medicamento genérico. Acaba, então, por não ser fácil estabelecer quais as vantagens legais para os medicamentos bibliográficos, facto este que se reflete num número bastante baixo de medicamentos autorizados por esta via.

Numa altura em que o *burden* regulamentar continua em crescimento acentuado (e numa área de interesse e importância para a saúde pública), é de esperar que todas as opções sejam sustidas por legislação específica, permitindo que todos os processos partam em igualdade. Isto levaria a que mais medicamentos seguros e eficazes pudessem ser aprovados, (independentemente da via que o requerente de AIM decidisse seguir) ao mesmo tempo que rejeitava os medicamentos que não se apresentassem como tal. Ainda, os encargos das comissões de arbitragem iriam diminuir, permitindo agilizar todos os restantes processos.

Acredito que a questão final se prende com o futuro da legislação farmacêutica: não será altura de redefinir o conceito básico da base legal de medicamentos de uso bem-estabelecido, permitindo que as diferenças entre estes e medicamentos genéricos sejam bem delineadas, conduzindo a uma maior clareza de processos?

## 12. Bibliografia

- [1] Chapter 1 - Marketing Authorisation. [Em linha]. Notice to Applicants Volume 2A-Procedures for Marketing Authorisation [Consult. 12 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap1\\_201507.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf)>.
- [2] Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 136/1 [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=PT>>.
- [3] INFARMED - **Avaliação Técnico-Científica** [Em linha]. Lisboa : Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., 2016, atual. 2016. [Consult. 10 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_TECNICO\\_CIENTIFICA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA)>.
- [4] Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 [Em linha]. Official Journal 022 [Consult. 15 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>>.
- [5] Diretiva 75/318/CEE do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial das Comunidades Europeias L147/ 1 [Consult. 15 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31975L0318&from=en>>.
- [6] Segunda Diretiva 75/319/CEE do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial das Comunidades Europeias L147/13 [Consult. 15 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31975L0319&from=en>>.
- [7] Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993. [Em linha]. Official Journal L 214 [Consult. 15 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_1993\\_2309/reg\\_1993\\_2309\\_bg.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_bg.pdf)>.
- [8] SOUSA, M., PITA, J.R. - 50 anos de legislação farmacêutica na Europa (1965-2015). O caso específico de AIM. Debater a Europa. Aveiro. ISSN 1647-6336. Nº 14 (janeiro/junho 2016), p. 73-105.
- [9] Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council. [Em linha]. Official Journal of the European Union L 174/74 [Consult. 15 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_en.pdf)>.
- [10] EMA - **History of EMA** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add)>.
- [11] EMA - **What We Do** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)>.

- [12] EMA - **Who We Are** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000112.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000112.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43)>.
- [13] EMA - **Committees, working parties and other groups** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000217.jsp&mid=>](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000217.jsp&mid=>)>.
- [14] EMA - **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000094.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp)>.
- [15] EMA - **CHMP: Overview** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a)>.
- [16] Committee for Medicinal Products for Human Use - Rules of Procedure. [Em linha]. EMEA/MB/87146/2007 [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf)>.
- [17] INFARMED - **Procedimento Nacional** [Em linha]. Lisboa : Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P, 2016, atual. 2016. [Consult. 26 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AUTORIZACAO\\_DE\\_INTRODUCAO\\_NO\\_MERCADO/PROCEDIMENTOS\\_DE\\_AIM/PROCEDIMENTO\\_NACIONAL](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/PROCEDIMENTOS_DE_AIM/PROCEDIMENTO_NACIONAL)>.
- [18] INFARMED - **Procedimentos de AIM** [Em linha]. Lisboa : Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P, 2016, atual. 2016. [Consult. 22 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AUTORIZACAO\\_DE\\_INTRODUCAO\\_NO\\_MERCADO/PROCEDIMENTOS\\_DE\\_AIM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/PROCEDIMENTOS_DE_AIM)>.
- [19] Directiva 2001/83/CE DO Parlamento Europeu e do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 311 [Consult. 12 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf)>.
- [20] Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial da União Europeia L 136/34 [Consult. 20 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_pt.pdf)>.

- [21] **CMDh - Introduction** [Em linha]. [S.l.] : Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures, 2016, atual. 2016. [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.hma.eu/cmdh.html>>.
- [22] **CO-ORDINATION GROUP FOR MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES – HUMAN (CMDh) RULES OF PROCEDURE**. [Em linha]. CMDh/044/2006 /Rev2 [Consult. 7 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/About\\_CMDh/CMDh\\_Activities/CMDh-044-2006-Rev02b-Clean-2012\\_11.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Activities/CMDh-044-2006-Rev02b-Clean-2012_11.pdf)>.
- [23] **ICH - History** [Em linha]. Geneva : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2016, atual. 2016. [Consult. 2 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ich.org/about/history.html>>.
- [24] **EMA - Regulatory information - Electronic application becomes mandatory today** [Em linha]. London : European Medicines Agency, 2015, atual. 2015. [Consult. 13 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002359.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002359.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)>.
- [25] **Presentation and format of the dossier - Common Technical Document (CTD)**. [Em linha]. Notice to Applicants Volume 2B-Medicinal products for human use [Consult. 17 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)>.
- [26] **Decreto-lei 81/90 de 12 de Março**. [Em linha]. Diário da República-I Série, N 59 [Consult. 22 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<https://dre.pt/application/file/332794>>.
- [27] **Decreto-Lei n.º 176/2006, Estatuto do Medicamento**. [Em linha] [Consult. 9 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf](https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf)>.
- [28] **Judgment of the Court (Second Chamber) - Case C-74/03**. [Em linha] [Consult. 20 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/02\\_05/c-74-03\\_judgment\\_20\\_01\\_2005\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/02_05/c-74-03_judgment_20_01_2005_en.pdf)>.
- [29] **Case C-106/01 - The Queen on the application of Novartis Pharmaceuticals UK Ltd**. [Em linha] [Consult. 20 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?sessionId=9ea7d2dc30db08d7ddf93d4c40c6bc69a5fc23cdadb1.e34KaxiLc3qMb40Rch0SaxuKc3j0?text=&docid=55228&pageIndex=0&doclang=EN&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=158057>>.
- [30] **EMA - Questions and answers on generic medicines** [Em linha]. [S.l.] : European Medicines Agency, 2012, atual. 2012. [Consult. 3 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500012382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf)>.

- [31] BIRKETT, Donald J. - Generics - equal or not? **Australian Prescriber**. [Em linha] 26:4 (2003). [Consult. 28 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/generics-equal-or-not#summary>.
- [32] INFARMED - **Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência** [Em linha]. Lisboa : Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, l. P, 2016, atual. 2016. [Consult. 14 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\_USO\_HUMANO/AVALIACAO\_TECNICO\_CIENTIFICA/AVALIACAO\_DISPONIBILIDADE\_EQUIVALENCIA>.
- [33] PROF. MANUEL CANEIRA - **O sistema de avaliação dos Medicamentos Genéricos** [Em linha]. [S.l.] : Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, l. P, 2009, atual. 2009. [Consult. 22 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\_USO\_HUMANO/GENERICOS/ARTIGOS\_OPINIAO/TESTEMUNHO\_9\_Web.pdf>.
- [34] CHMP - GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. [Em linha]. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr [Consult. 3 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf>.
- [35] Deliberação n.º 173/2004, de 23 de Janeiro. [Em linha]. Diário da República, 2ª Série, nº 36 [Consult. 17 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\_FARMACEUTICA\_COMPILADA/TITULO\_III/TITULO\_III\_CAPITULO\_I/deliberacao\_173-2004.pdf>.
- [36] BIANCHETTO, Martha Anna - Overview of Authorisation Procedures for Medicinal Products. **Regulatory Affairs Professionals Society**. [Em linha] Chapter 17:[s.d.] 151–168. [Consult. 4 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://raps.org/uploadedFiles/PDF\_Assets/EU Fundamentals, Ch. 17.pdf>.
- [37] OVERALL SUMMARY OF THE SCIENTIFIC EVALUATION OF RIBAVIRIN iQR. [Em linha] [Consult. 18 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008102449549/anx\_49549\_en.pdf>.
- [38] COMISSÃO EUROPEIA - **Decisão de Execução da Comissão relativa ao medicamento "Dexamethasone Alapis"** [Em linha] [Consult. 17 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111024108770/dec\_108770\_pt.pdf>.
- [39] EUROPEAN COMMISSION - **Conclusões Científicas e Fundamentos Para um Parecer Favorável - Dexametasona Alapis** [Em linha] [Consult. 17 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111024108770/anx\_108770\_pt.pdf>.

- [40] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE - **Orphacol Assessment report** [Em linha] [Consult. 19 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001250/WC500131542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001250/WC500131542.pdf)>.
- [41] EUROPEAN COMMISSION - **Overall summary of the scientific evaluation of Loraxin and associated names** [Em linha] [Consult. 25 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121220123935/anx\\_123935\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121220123935/anx_123935_en.pdf)>.
- [42] HMA - **MR Index** [Em linha]. [S.l.] : Heads of Medicines Agencies, 2016, atual. 2016. [Consult. 29 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://mri.medagencies.org/Human/Product/AdvancedSearch>>.

**Imagem da capa:** [Consult. 5 set. 2016], Disponível em WWW:<URL: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2c/European\\_Parliament\\_Strasbourg\\_Hemicycle\\_-\\_Diliff.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2c/European_Parliament_Strasbourg_Hemicycle_-_Diliff.jpg)>.

**Anexo I – Artigo 6º da Diretiva 2001/83/CE**

---

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO I

Autorização de introdução no mercado

*Artigo 6.º*

1. Não pode ser introduzido um medicamento no mercado de um Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma autorização de introdução no mercado, em conformidade com a presente directiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, em conjugação com o Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico (1) e com o Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

Sempre que um medicamento tiver obtido uma autorização inicial de introdução no mercado nos termos do primeiro parágrafo, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões, devem também receber uma autorização nos termos do primeiro parágrafo ou ser incluídas na autorização inicial de introdução no mercado. Considera-se que todas estas autorizações de introdução no mercado fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado global, nomeadamente para efeitos da aplicação do nº 1 do artigo 10º

1-A. O titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela introdução do medicamento no mercado. A designação de um representante não exonera o titular da autorização de introdução do mercado da sua responsabilidade jurídica.

2. A autorização mencionada no nº 1 é igualmente exigida para os geradores de radionuclídeos, os «kits» de radionuclídeos e os produtos radiofarmacêuticos precursores de radionuclídeos, bem como para os medicamentos radiofarmacêuticos preparados industrialmente.

(1) JO L 378 de 27.12.2006, p. 1.

---

## Anexo 2 – Artigo 8º(3) da Diretiva 2001/83/CE

---

### Artigo 8.º

(..)

3. O pedido deve ser acompanhado das informações e documentos apresentados em conformidade com o anexo I:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Nome do medicamento;
- c) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, compreendendo a menção da sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela OMS, caso exista uma DCI para o medicamento, ou a menção da denominação química relevante;
- c-A) Avaliação dos riscos que o medicamento poderia apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições particulares que visem limitá-lo.
- d) Descrição do modo de fabrico;
- e) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- f) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade;
- g) Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adoptar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento para o ambiente;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- h-A) Uma confirmação escrita de que o fabricante do medicamento verificou, mediante a realização de auditorias, o cumprimento, por parte do fabricante da substância activa, dos princípios e das directrizes de boas práticas de fabrico, nos termos da alínea f) do artigo 46º. A confirmação escrita deve incluir uma referência à data da auditoria e uma declaração de que o resultado da mesma atesta que o processo de fabrico cumpre os princípios e as directrizes de boas práticas de fabrico;
- i) Resultados dos ensaios:
  - farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos),
  - pré-clínicos (toxicológicos e farmacológicos),
  - clínicos;
- i-A) Um resumo do sistema de farmacovigilância do requerente, que deve incluir o seguinte:
  - prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância,
  - os Estados-Membros de residência e actividade da pessoa qualificada,
  - as coordenadas da pessoa qualificada,
  - uma declaração, assinada pelo requerente, atestando que dispõe dos meios necessários para cumprir as tarefas e as responsabilidades constantes do título IX,
  - uma referência ao local onde se encontra o dossiê principal do sistema de farmacovigilância relativo ao medicamento em causa;
- i-AA) O plano de gestão dos riscos descrevendo o sistema de gestão de riscos que o requerente irá aplicar para o medicamento em causa, juntamente com o resumo desse plano de gestão dos riscos;
- i-B) Comprovativo de que os ensaios clínicos realizados fora da União Europeia respeitam os requisitos éticos da Directiva 2001/20/CE;
- j) Um resumo das características do medicamento, em conformidade com o artigo 11º, uma reprodução da embalagem exterior com as menções estabelecidas no artigo 54º e do acondicionamento primário do medicamento com as menções estabelecidas no artigo 55º, bem como o folheto informativo em conformidade com o artigo 59º;
- k) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país;
- l) Cópias dos seguintes documentos:

— todas as autorizações de introdução no mercado obtidas nouro Estado-Membro ou num país terceiro, um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo os dados constantes dos relatórios periódicos actualizados de segurança, caso existam, e as notificações de suspeitas de reacções adversas, juntamente com uma lista dos Estados-Membros que estejam a proceder à análise de pedidos de autorização apresentados nos termos da presente directiva,

— o resumo das características do medicamento proposto pelo requerente nos termos do artigo 11.º ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro nos termos do artigo 21.º e o folheto informativo proposto nos termos do artigo 59.º ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro nos termos do artigo 61.º,

— informações pormenorizadas sobre todas as decisões de recusa de autorização, quer na União quer num país terceiro, e a respectiva fundamentação;

m) Uma cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos acompanhada de uma cópia do respectivo parecer da Agência;

---

### **Anexo 3 – Artigo 10º-A da Diretiva 2001/83/CE**

---

#### *Artigo 10º -A*

Em derrogação da alínea i) do n.º 3 do artigo 8.º e sem prejuízo das leis relativas à protecção da propriedade industrial e comercial, o requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos se puder demonstrar que as substâncias activas do medicamento têm tido um uso médico bem estabelecido na Comunidade desde há, pelo menos, 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável nos termos das condições previstas no Anexo I. Neste caso, os resultados desses ensaios são substituídos por bibliografia científica adequada

---

### **Anexo 4 – Artigo 29º(4) da Diretiva 2001/83/CE**

---

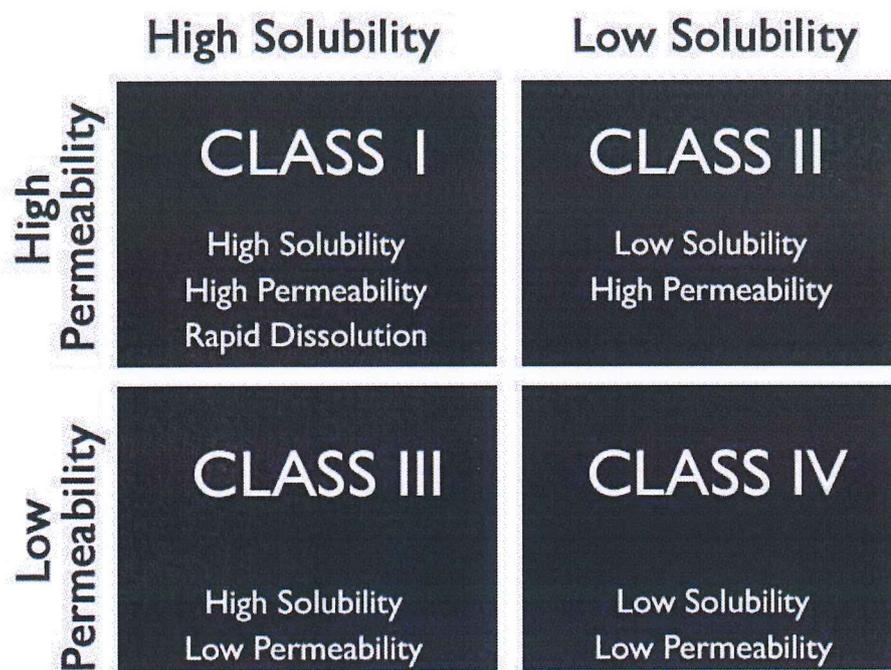
#### *Artigo 29º*

(...)

4. Se os Estados-Membros não chegarem a acordo no prazo de 60 dias referido no n.º 3, a Agência será imediatamente informada, a fim de ser aplicado o procedimento previsto nos artigos 32º, 33º e 34º. Deve ser fornecida à Agência uma exposição pormenorizada das questões relativamente às quais os Estados-Membros não tenham podido chegar a acordo e dos motivos do desacordo. Deve ser enviada uma cópia ao requerente.

---

**Anexo 5 – Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica**



(Referência: adaptado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684558/figure/F1/>)