



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Pedro Vicente Pinheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapias Avançadas: Perspetiva Regulamentar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Folhas, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor João José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

João Pedro Vicente Pinheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapias Avançadas: Perspetiva Regulamentar” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Isabel Folhas, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor João José Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eu, João Pedro Vicente Pinheiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014205251, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapias Avançadas: Perspetiva Regulamentar” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 05 de setembro de 2019.

João Pedro Vicente Pinheiro

(João Pedro Vicente Pinheiro)

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem tudo aquilo que ambiciono vir a ser, por todo o carinho e conforto nas horas difíceis e por nunca me faltarem com nada. A vocês vos devo tudo.

À minha irmã Joana, que mesmo longe esteve sempre perto e nunca, mas mesmo nunca, me deixou cair.

Aos meus avós, pelo conforto, pelos valores e por toda a confiança que me transmitiram sempre.

Aos meus tios, Tó e Amália, por mesmo estando na outra ponta do mundo serem um apoio constante e me conduzirem ao sucesso.

À Maria, ao Amado, à Sofia, à Rabaça, à Pinto, à Sara, à Matias e aos meus parceiros de Tertúlia, a quem devo os melhores cinco anos da minha vida.

Aos amigos de infância, Rodrigo, Campos, Xico e Dani, serão sempre a minha segunda família e o meu refúgio.

Ao André, um padrinho de faculdade que rapidamente se tornou num amigo para a vida e que me transmitiu tanto.

Ao Professor Doutor João José Sousa, pelo exemplo de docente que é e por todo o apoio, disponibilidade e amabilidade com que sempre me tratou.

À Dra. Isabel Maria Fresco Folhas pelo acolhimento e pelos conselhos que sempre me transmitiu. A toda a equipa técnica, pela amabilidade, pela amizade, pelo que me transmitiram e sobretudo pelo exemplo do farmacêutico de sucesso que ambiciono ser.

À Dra. Dina Cordeiro Lopes e a todos os colaboradores da DAM do INFARMED, I. P., por todo o conhecimento que me transmitiram e por toda a disponibilidade mostrada mesmo nos momentos de maior aperto.

Ao corpo docente e não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me terem tornado naquilo que sou hoje. Espero nunca vos ter desapontado.

A Coimbra, onde nasci menino e de onde saio um Homem.

A todos vocês, um sincero e eterno Obrigado.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Parte II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento na
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.

Parte III

Monografia

“Terapias Avançadas – Perspetiva Regulamentar”

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT	11
2.1. Pontos Fortes.....	11
2.1.1. Localização e horário de funcionamento.....	11
2.1.2. Equipa Técnica.....	11
2.1.3. Plano de estágio.....	12
2.1.4. Certificação da Farmácia.....	13
2.1.5. Automatização da farmácia	13
2.2. Pontos Fracos.....	14
2.2.1. Insegurança no atendimento	14
2.3. Oportunidades	14
2.3.1. Formações.....	14
2.3.2. Papel do Farmacêutico na Promoção da Saúde	15
2.3.3. Programa Valormed	15
2.4. Ameaças	16
2.4.1. Medicamentos Esgotados.....	16
2.4.2. Parafármacias e locais de venda de MNSRM.....	16
3. Casos Práticos.....	17
4. Conclusão.....	18
5. Bibliografia	19
6. Anexo I – Ficha de preparação do Medicamento Manipulado	20

Parte II – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento

Lista de Abreviaturas.....	26
1. Introdução.....	27
2. Enquadramento do INFARMED.....	27
3. Direção de Avaliação de Medicamentos – Unidade de Manutenção no Mercado.....	28
4. Análise SWOT	28
4.1. Pontos Fortes.....	28
4.1.1. Formação inicial e integração.....	28
4.1.2. Tarefas desempenhadas.....	29

4.1.3.	Equipa técnica da UMM.....	29
4.1.4.	Autonomia e papel do estagiário	30
4.2.	Pontos Fracos.....	30
4.2.1.	Problemas informáticos.....	30
4.2.2.	Limitações de recursos humanos.....	31
4.3.	Oportunidades	31
4.3.1.	Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos.....	31
4.3.2.	Contacto com Profissionais experientes da Área Regulamentar	31
4.4.	Ameaças	32
4.4.1.	Submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM incompletos.....	32
4.4.2.	Formação.....	32
5.	Conclusão.....	33
6.	Bibliografia	34

Parte III – Monografia "Terapias Avançadas: Perspetiva Regulamentar"

	Lista de Abreviaturas.....	36
	Resumo.....	37
1.	Introdução	39
2.	Enquadramento Legal Europeu	40
2.1.	Comité das Terapias Avançadas	40
2.1.1.	Composição do CAT	41
2.1.2.	Funções do CAT	41
2.2.	Classificação de ATMPs.....	42
2.3.	Autorização de Introdução no Mercado	45
2.3.1.	Requisitos relativos à autorização de introdução no mercado	45
2.3.2.	Procedimento de avaliação.....	46
2.3.3.	Medicamentos Combinados de Terapia Avançada	46
2.4.	Requisitos Pós-Autorização de Introdução no Mercado.....	47
2.4.1.	Acompanhamento da eficácia e das reações adversas e gestão do risco pós-autorização	47
2.4.2.	Rastreabilidade	47
2.5.	Incentivos	48
2.5.1.	Recomendação científica sobre a classificação com terapias avançadas.....	49
2.5.2.	Redução das taxas aplicadas ao procedimento de aconselhamento científico.....	49
2.5.3.	Certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos.....	50

2.5.4. Redução da taxa aplicável à autorização de introdução no mercado.....	50
2.6. Isenção Hospitalar.....	50
3. <i>Road Map to 2020</i>	51
4. ATMPs com AIM na Europa.....	52
5. Aspectos Legais e Regulamentares	54
5.1. Isenção Hospitalar e Turismo Médico.....	55
6. Risk-Based Approach no Desenvolvimento de ATMPs.....	56
7. Fatores <i>Developer-Related</i>	57
8. Conclusão.....	58
9. Bibliografia	60
Anexo.....	66

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FIF – Farmácia Isabel Folhas

IPAC – Instituto Português da Acreditação

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Desde o século XV que existem farmacêuticos em Portugal, no entanto, até há uma década, as suas funções cingiam-se apenas à preparação oficial de medicamentos e substâncias medicamentosas e por isso as farmácias se designavam por Farmácias de Oficina. Com o avançar dos tempos, a atividade farmacêutica começou a centrar-se mais nos utentes, no seu acompanhamento e na prestação de serviços à comunidade o que fez surgir o conceito de Farmácia Comunitária.¹

Nos dias de hoje, o farmacêutico comunitário reúne cada vez mais funções e responsabilidades. Para além da preparação e da dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), este está apto a prestar aconselhamento a nível de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, cosmética e produtos de bem-estar. Estas valências aliadas ao contacto direto com a população são os principais diferenciadores da profissão farmacêutica em relação aos demais profissionais de saúde, adquirindo o farmacêutico um papel privilegiado na educação e promoção para a saúde e uma figura que transmite confiança e segurança aos utentes na resolução dos seus problemas primários de saúde.²

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla um Estágio Curricular em farmácia comunitária que funciona como a ligação entre o ensino e a vida profissional, permitindo aos seus estudantes a aplicação dos conhecimentos adquiridos nos cinco anos de formação e a sua integração no mundo profissional, dotando-os da experiência necessária ao exercício farmacêutico.

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Isabel Folhas, sendo a sua reputação, afluência de utentes e localização privilegiada os fatores preponderantes para a minha escolha. O estágio foi orientado pela Dra. Isabel Fresco Folhas, Diretora Técnica da farmácia e decorreu de abril a julho de 2019, com a duração total de 810 horas de estágio.

O presente relatório foi elaborado através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com vista a uma análise crítica não só à capacidade de integração dos conhecimentos teóricos no exercício prático, mas também à adequação do plano de estudos do MICF às perspetivas futuras laborais.³

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Isabel Folhas (FIF) localiza-se no bairro da Solum, uma zona privilegiada da cidade onde se encontram duas escolas primárias, duas escolas secundárias, três centros comerciais, uma vasta zona habitacional e uma panóplia de outros serviços. Devido a estes fatores e devido a esta ser uma farmácia com história que acompanhou o desenvolvimento da zona residencial, um grande número de utentes visita a FIF todos os dias, sendo na sua grande maioria clientes fidelizados.

O horário de atendimento da FIF é das 9h às 20h nos dias úteis e das 9h às 13h aos sábados. Este horário amplo permitiu-me ter contacto com vários tipos de utentes, de diferentes estratos socioeconómicos e patologias distintas. Esta heterogeneidade tornou-se uma mais-valia uma vez que me obrigou a ser o mais flexível possível no atendimento ao balcão, adaptando-me às diferentes situações que foram surgindo.

2.1.2. Equipa Técnica

O sucesso de um estágio está intimamente ligado à relação que se estabelece entre o estagiário e a equipa técnica da farmácia. A equipa da FIF é constituída por oito pessoas, sendo 7 delas farmacêuticas e uma técnica de farmácia. Toda a equipa se prima pelo elevado profissionalismo, cooperação, experiência, simpatia e que trabalha em prol do aproveitamento máximo dos recursos que a farmácia possui de forma a aumentar o rendimento de todos os processos.

Destacar ainda o empenho com que todos me acolheram e ajudaram nos quatro meses de estágio. Todos, à sua maneira, me tentaram transmitir o conhecimento e os valores que um farmacêutico deve ter enquanto prestador de cuidados de saúde e pessoa. Depreendi também que bom carácter, simpatia, resiliência e humildade são características tão ou mais importantes do que conhecimento científico.

Por todos estes motivos posso, então, afirmar, que esta equipa técnica contribuiu para o meu crescimento como um farmacêutico de futuro e um profissional mais completo.

2.1.3. Plano de estágio

A FIF é uma farmácia muito organizada, onde existem tarefas muito bem delineadas e distribuídas por todos de forma a diluir o trabalho. Desta forma, é importante um plano de estágio bem delineado que permita passar por todas as tarefas com uma exímia gestão de tempo.

A primeira etapa consistiu em trabalho de *back-office*, mais concretamente a receção e arrumação de encomendas. Esta função permitiu a familiarização com o *software* Sifarma 2000®, com a arrumação no *robot* e permitiu-me ter uma perceção melhor da logística interna da farmácia, os locais de arrumação e qual a organização das gavetas, prateleiras e lineares. Esta tarefa permitiu-me ainda começar a associar os nomes comerciais aos princípios ativos, algo que considerava uma barreira para a parte do atendimento. De seguida tive contacto com a gestão de reservas, gestão de devoluções e arrumação do armazém, tarefas extremamente importantes na gestão do *stock* da farmácia.

Na etapa seguinte tive o primeiro contacto com o receituário, organização de lineares, funcionamento do *Pharmashop24* e a realização dos testes para determinação dos parâmetros bioquímicos. Em todas as tarefas realizadas a premissa era a de adquirir sempre alguma autonomia e conseguir entrar na metodologia adotada pela farmácia. Assisti ainda à organização do laboratório dos manipulados (arrumação de matérias-primas, registo de saídas e entradas, *stock* de materiais) e realizei também a preparação de um creme constituído por 30 g de Cutivate® (propionato de fluticasona)⁴, um corticosteroide tópico, e 30 g de Nizoral® (cetoconazol)⁵, um antifúngico, e preenchimento da respetiva ficha de preparação (encontrada no Anexo I).

Por último, e agregando todo o conhecimento adquirido, passei à parte do atendimento, primeiro com supervisão e, à medida que fui aprendendo as dinâmicas, de forma mais autónoma.

Este é um ponto que considero forte pois foi determinante na organização do estágio, tendo sempre metas estabelecidas, o que me manteve sempre motivado e me permitiu passar por todas as tarefas do exercício farmacêutico em contexto real de trabalho.

2.1.4. Certificação da Farmácia

Utentes cada vez mais informados e, conseqüentemente, mais exigentes, obrigam a que as farmácias estejam em permanente evolução. Por este motivo, a FIF, derivado da sua grande dimensão, requeria estratégias inteligentes de gestão que permitissem uma melhor organização e execução das tarefas delineadas de forma a aumentar o rendimento e a uniformização de todos os processos internos. Desta forma e tendo em conta a importância da diferenciação no mercado atual, foi implementado um modelo de dupla certificação de gestão da qualidade disponibilizado pela norma NP EN ISO 9001, sendo a acreditação efetuada pelo Instituto Português da Acreditação (IPAC)⁶, e pelas Boas Práticas de Farmácia Comunitária, acreditadas pelo Conselho Nacional da Qualidade.

Esta certificação estabelece procedimentos específicos para cada tarefa executada na FIF, procedimentos esses que devem ser criteriosamente seguidos na prossecução das funções. O cumprimento destes procedimentos por toda a equipa minimiza os erros e garante a homogeneidade. Devido a esta certificação, a farmácia é auditada por auditores internos várias vezes ao longo do ano e por um auditor externo uma vez por ano, garantido que os procedimentos são rigorosamente seguidos e, por conseguinte, manter a certificação que é também um selo de garantia da qualidade.

2.1.5. Automatização da farmácia

A FIF tem a vantagem de possuir duas tecnologias que auxiliam nas tarefas da farmácia – um *robot* modular *Cube+* e o sistema *CashGuard*[®].

O *robot* está diretamente ligado ao Sifarma 2000[®] e é uma ferramenta extremamente útil na receção e armazenamento das encomendas. A entrada dos medicamentos é feita de forma manual e o próprio equipamento faz a gestão das validades seguindo o princípio *first-in, first-out*, sendo também por isso muito útil na gestão dos *stocks* da farmácia. Para além de rentabilizar o espaço físico da farmácia, o *robot* tem impacto sobretudo no atendimento pois, ao fornecer os medicamentos perto do balcão, minimiza a probabilidade da ocorrência de erros sobretudo a nível das dosagens. Assim, além da segurança que transmite, permite também a quem está a atender prestar um aconselhamento mais prolongado e personalizado.⁷

O *CashGuard*[®] é o equipamento utilizado por todos os colaboradores da farmácia para armazenamento do lucro monetário físico gerado pelas vendas, ficando registado na caixa de cada um os movimentos aqui realizados. Esta é uma tecnologia muito útil, na medida em que

minimiza os erros, permite um atendimento mais célere e é ainda uma segurança no que a roubos diz respeito.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Insegurança no atendimento

O plano de estudos do MICF está naturalmente orientado à farmacologia, segurança e uso racional do medicamento. Embora extremamente relevante, a profissão farmacêutica vai muito para além disto e, por isso mesmo, o farmacêutico deve ser capaz de responder a questões relacionadas com outras áreas, como dispositivos médicos, cosmética, medicamentos veterinários e ortopedia.

Nos primeiros tempos do meu estágio, senti alguma insegurança no atendimento a utentes que pretendiam aconselhamento sobre estas áreas, o que não me permitia transmitir confiança, tendo de recorrer com alguma frequência aos membros da equipa com mais experiência. Embora reconheça que este nervosismo também era derivado da inexperiência e do primeiro contacto com o público, considero que o plano de estudos do MICF poderia ser adaptado a uma realidade mais prática do aconselhamento em algumas destas áreas.

Não obstante, devo também destacar o esforço por parte de toda a equipa da FIF que tentou, de forma exemplar, colmatar esta lacuna com pequenas formações internas acerca destas áreas através de casos práticos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

A área farmacêutica é uma área em constante evolução. Todos os dias surgem novos produtos, novos dispositivos, novas moléculas e, por isso mesmo, é importante uma atualização regular das inovações do mercado por parte do farmacêutico de forma a que consiga providenciar aos utentes um atendimento personalizado, atual e que tenha em conta as melhores opções existentes.

Durante o meu estágio, foi-me possível assistir a diversas formações internas oferecidas por delegados de informação médica da área da cosmética, dispositivos médicos e suplementos alimentares. Estas eram formações rápidas e dinâmicas que serviam para apresentar novos produtos da marca em questão e onde era feito um *briefing* sobre as principais utilizações do

produto, que tipo de aconselhamento devia ser prestado, quais os mecanismos de ação e características tecnológicas dos produtos.

Estas formações foram fulcrais para suprir as minhas lacunas a nível de aconselhamento destes produtos, servindo para aumentar a minha segurança, autonomia e sobretudo para aumentar a confiança no meu atendimento.

2.3.2. Papel do Farmacêutico na Promoção da Saúde

Durante os quatro meses de estágio fui-me apercebendo do respeito e confiança que era transmitido pelos utentes às capacidades e aconselhamento por parte do farmacêutico. A nossa posição atual no Sistema de Saúde torna-nos um veículo de informação habilitado com um grande impacto na vida da população, na satisfação das suas necessidades e na educação e promoção para a saúde.

Com a crescente facilidade de acesso a informação através da internet e outros meios de comunicação, essa informação acaba muitas vezes por se tornar desinformação, passando afirmações erradas à população. Deste modo, cabe-nos a nós providenciar conhecimento fidedigno e bem suportado, através quer de pequenas formações temáticas, quer de rastreios, consciencializando os utentes para o seu estado de saúde, prevenindo complicações futuras.

2.3.3. Programa Valormed

A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. A FIF é uma farmácia que promove bastante este sistema junto dos seus utentes, providenciando uma sensibilização para o uso racional dos medicamentos e consciencializando-os da necessidade de um processo de recolha e tratamento seguros, de forma a evitar a fácil acessibilidade a estes como acontece com outros resíduos urbanos.⁸

Foi com grande gáudio que percebi a abertura dos utentes da FIF para esta iniciativa, reforçando o papel do farmacêutico na preservação e promoção da saúde ambiental.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos Esgotados

Um dos problemas com que tive de me deparar durante o meu estágio foi a grande quantidade de medicamentos esgotados. O meu primeiro contacto com este problema foi enquanto estava na receção e armazenamento das encomendas, onde me deparava com uma lista enorme de medicamentos esgotados e/ou rateados. Quando iniciei o atendimento foi quando tive a real noção deste problema pois tive de lidar com a frustração das pessoas que não tinham acesso à sua medicação habitual de anos, sendo por vezes difícil de explicar que eram um problema totalmente alheio à farmácia. Entre abril e julho de 2019, aconteceu isto com o Adalat CR[®], Aspirina GR[®], Combodart[®], a pílula Zoely[®] e muitos outros.

Este é um problema que traz um claro prejuízo não só para os utentes, seja por terem de interromper ou não poderem iniciar as suas terapêuticas crónicas/agudas no tempo correto, mas também para a farmácia por não poder atender às necessidades da população.

2.4.2. Parafármacias e locais de venda de MNSRM

Outra problemática com que me deparei durante o meu estágio na FIF foi a preponderância que as parafarmácias e outros locais de venda de MNSRM têm ganho no seio da saúde. Estes locais são uma ameaça à profissão farmacêutica quer a nível económico quer a nível da banalização em que cai o conceito de medicamento.

Deparei-me várias vezes com situações em que as pessoas mostravam interesse por algum produto, pediam aconselhamento e depois iam adquirir o mesmo em alguma destas superfícies comerciais. É um facto que estas conseguem oferecer preços mais acessíveis devido à grande quantidade de produtos que adquirem, no entanto estes locais não têm pessoas suficientemente qualificadas para oferecer um atendimento seguro e responsável e acabam por apelar à automedicação inconsciente por parte dos utentes.

Devido a este problema, devia haver um maior investimento na prestação de serviços à população, alertando a mesma para o carácter insubstituível do farmacêutico e sua qualificação.

3. Casos Práticos

CASO I

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia com queixas de ardor e prurido na região genital e relata a existência de um corrimento vaginal esbranquiçado sem odor. Questionei em primeiro lugar se a utente sentia algum desconforto a nível urinário, ao qual a resposta foi negativa. Após supervisão farmacêutica, expliquei que os sintomas apresentados poderiam estar associados a uma infeção fúngica vaginal (candidíase vaginal), infeção bastante frequente que pode ser causado por relações sexuais desprotegidas ou uso de vestuário inadequado e que é geralmente causada por um fungo oportunista presente na flora vaginal denominado *Candida albicans*.⁹ Aconselhei o MNSRM Gino-Canesten®, um creme vaginal contendo coltrimazol (antifúngico) para aplicar uma vez por dia, ao deitar, durante 5 a 6 dias. Alertei para o facto de que se os sintomas não melhorassem, deveria consultar um médico.

CASO II

Um utente do sexo masculino, com cerca de 25 anos, desloca-se à farmácia com queixas de desconforto abdominal com algum ardor. De forma a perceber a causa do sintoma, questionei se tomava alguma medicação ou se tinha surgido após a ingestão de algum alimento, tendo o utente respondido que estava a tomar o Clonix® devido a uma intervenção dentária que lhe provocava alguma dor. Um dos efeitos secundários deste anti-inflamatório não esteroide é o possível aparecimento de úlceras gástricas e pirose e, por isso mesmo, sugeri ao utente interromper o tratamento com Clonix®, trocar por outro analgésico como o paracetamol e usar de forma adjuvante o omeprazol 10 mg, que são MNSRM. Após assegurar a inexistência de contraindicações e alertar para a toma não ultrapassar os 14 dias, aconselhei o utente para que se desloque ao médico caso o desconforto se mantenha ou evolua para dores.

4. Conclusão

O meu estágio na Farmácia Isabel Folhas foi, sem qualquer dúvida, uma experiência sem precedentes e que me fez reavaliar todas as ideias pré-concebidas que tinha sobre farmácia comunitária. Desenvolvi valências a nível pessoal, profissional e de gestão que vão ser, aliadas a todo o conhecimento teórico que desenvolvi no MICEF, uma mais-valia para a minha vida profissional.

Foram quatro meses que me fizeram depreender que ser farmacêutico não se cinge apenas ao que acontece dentro da farmácia e ao ato de aviar receitas. Ser farmacêutico é ser também capaz de melhorar a vida de alguém e de promover saúde e, por isso mesmo, sentir orgulho da profissão que representarei no futuro.

Em suma, uma palavra de apreço à Dra. Isabel, ao Dr. António, à Dra. Nélia, à Dra. Susana, à Dra. Bruna, à Dra. Raquel, à Dra. Inês e à Zaida por me terem inculcido os melhores valores e por toda a preocupação demonstrada em fazer-me crescer, aprender e tornar-me num farmacêutico de sucesso, tal como todos vós.

Termino este estágio com uma grande motivação para encarar o futuro, esperando que toda a experiência adquirida e todo o conhecimento retido se reflitam no farmacêutico competente que ambiciono ser.

5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Farmácia Comunitária** [Acedido a 9 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/area_sprofissionais/farmacia-comunitaria/
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 9 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
3. FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Normas Orientadoras do Estágio Curricular**. (2019)
4. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento Cutivate® 0,5 mg/g, Creme** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2273&tipo_doc=fi
5. INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento Nizoral® 20 mg/g, Creme** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6151&tipo_doc=fi
6. SOCIÉTÉ GÉNÉRALE DE SURVEILLANCE – **ISO 9001 – Certificação, Sistemas de Gestão da Qualidade** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sgs.pt/pt-pt/health-safety/quality-health-safety-and-environment/qualitymanagement-systems/iso-9001>
7. EXCLUSIVAS IGLESIAS – **Robô de Farmácia CUBE** [Consultado a 11 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.exclusivasiglesias.com/ptpt/productos/p/1086/rob%C3%B4-de-farm%C3%A1cia-cube>
8. VALORMED – **Quem Somos** [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
9. BITEW, A., ABEBAW, Y. – **Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern**. BMC Women's Health. 18:94 (2018) 1–10.

6. Anexo I – Ficha de preparação do Medicamento Manipulado



FICHA DE PREPARAÇÃO

Medicamentos
usados em
Dermatologia

Medicamento: Cutivate (propionato de fluticasona) creme + nizoral (cetoconazol) creme

(Fax LEF 21 Out.2009)

Forma Farmacêutica: Creme

Data de preparação: 17/07/2019

Quantidade a preparar: 60 g

Lote nº: 014/19

Teor em Substância activa: 100 g de creme contém 25 mg de propionato de fluticasona + 1 g de cetoconazol

Bibliografia consultada:

Fax LEF 21Out.2009

Matérias-primas

Matérias-primas	Nº Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidades			Data e Rubrica	
				Para 100 g	Calculada	Pesada	Operador	Supervisor
Cutivate creme	SDSE	GSK		50 g	30 g	30 g		
Nizoral creme	19AQ187	Afrescobolivan		50 g	30 g	30 g		

Preparação

Rubrica do Operador

Incorporar os dois constituintes em almofariz, até obter um aspecto homogéneo.

Embalar a mistura em recipiente opaco, bem fechado e devidamente rotulado.

Rubrica da DT:

Data 17/07/2019

Verificação

Ensaio efectuado	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1 Cor (verificar conformidade com a especificação)	Branca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 Odor (verificar conformidade com a especificação)	Inodora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3 Aspecto (verificar conformidade com a especificação)	Homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 CONFORME COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA DA FARMAC. PORT.				
3 QUANTIDADE				
Tanar previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar com o respectivo conteúdo	60 g (\pm 5%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aprovado <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Rejeitado		
Supervisor:		Data: 17/07/2019		
Embalagem				
Embalar o creme em recipiente opaco (FP VIII)				
Capacidade do Recipiente: 90 g				
Material de Embalagem	Data de Aquisição ou nº da Factura	Origem		
Caixa plástica 90g	8204110271	Plural		
		Operador:		
Nome, morada e telefone do doente				
Nome do médico prescriptor				
ANOTAÇÕES				
Rubrica da DT:		Data: 17/07/2019		

Cálculo do preço de venda										
Matérias-primas:										
Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação			
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	Preço						
Cutivate creme				3,73	X 1	X	=	3,73		
Nizoral creme				4,87	X 1	X	=	4,87		
					X	X	=			
					X	X	=			
					X	X	=			
					X	X	=			
Subtotal A								€ 8,60		
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:										
		Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor Multiplicativo	Valor				
Valor referente à quantidade base		creme	60 g	5,03	X 9	=	45,27			
Valor adicional					X	X	=			
Subtotal B								€ 45,27		
MATERIAL DE EMBALAGEM:										
Materiais de embalagem			Preço de aquisição (S/ IVA)	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor				
Caixa de plástico			0,51€	1	X 1,2	=	0,61€			
					X	=				
					X	=				
Subtotal C								€ 0,61		
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:					(A +B +C) x 1.3		70,82			
					IVA		4,25			
					D		€ 75,07			
OUTROS CUSTOS INCORPORADOS:										
Rótulo (s)		Preço de Aquisição (C/ IVA)	Quantidade	Valor	Subtotal					
Dispositivos Auxiliares										
Subtotal E										
PREÇO FINAL D + E								€75,07		
Operador:					Supervisor:					
Fabrica da DF:					Data: 17/07/2019					

PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO:

Condições de conservação: O creme é estável, quando conservado à temperatura ambiente em recipiente opaco bem fechado.


Operador:

Prazo de Utilização: 30 dias

Operador:

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito de seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.


 FARMÁCIA ISABEL FOLHAS Direcção Técnica: Isabel Maria Freixo Costa Folhas R. Carolina Michalakis, 20 D – F - 3030-324 COIMBRA Telef. 230405503 Fax 23070829		Médico Prescritor: [REDACTED]
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Cutivate (propionato de fluticasona) creme + nízonal (cetocozona) creme		Identificação do doente: [REDACTED]
100 g de creme contém 1 g de cetocozona+ 25 mg de propionato de fluticasona	Quantidade dispensada: 60 g	Data de Preparação: 17/07/2019 Posologia: Prazo de utilização: 30 dias Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada Manter fora do alcance das crianças Nº Lote: 034/20
Medicamento: Uso externo	Preço: € 75,07	Operador:

Unidade	kg	hg	dag	g	cg	mg
FACTOR	1,3	1,3	1,3	2,3	2,3	2,3

Formas farmacêuticas Sólidas	Formas farmacêuticas Sólidas	Formas farmacêuticas Sólidas	Formas farmacêuticas Sólidas
	Formas farmacêuticas Líquidas não estériles	Formas farmacêuticas Líquidas não estériles	Formas farmacêuticas Líquidas não estériles
	Formas farmacêuticas Sólidas	Formas farmacêuticas Sólidas	Formas farmacêuticas Sólidas

Rubrica da DT:

Data 17/07/2019

 <p>FARMÁCIA ISABEL FOLHAS</p> <p>Direção Técnica: Isabel Maria Fresco Costa Folhas R. Carolina Michalellis, 20 D - F - 3030-324 COIMBRA Telef. 239404543 Fax 239780829</p>	Médico Prescritor: [REDACTED]
	Identificação do doente: [REDACTED]
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Cutivate (propionato de fluticasona) creme + nizoral (cetoconazol) creme	
100 g de creme contém 1 g de cetoconazol+ 25 mg de propionato de fluticasona	Data de Preparação: 17/07/2019
Quantidade dispensada: 60 g	Posologia: Prazo de utilização: 30 dias Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada
Medicamento Uso externo	Manter fora do alcance das crianças Nº Lote: 014/19
Preço: € 75,07	Operador: _____

Parte II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento na
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

CESP – *Common European Submission Portal*

CTS – *Communication and Tracking System*

DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos

DRHFP – Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GestProc – Base de dados de Gestão de Processos

GIMED – Base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SMUH-ALTER – Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UAC – Unidade de Avaliação Científica

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

UMM – Unidade de Manutenção no Mercado

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) providencia, além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, a possibilidade de um estágio noutra área de interesse do circuito do medicamento.

A área dos assuntos regulamentares é uma área muito importante do setor farmacêutico. A atividade dos profissionais a ela ligados é fundamental nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação e apoio aos profissionais de saúde, bem como a monitorização da utilização de medicamentos e dispositivos médicos.¹

Ciente desta importância, a minha escolha recaiu sobre a Direção de Avaliação do Medicamento, no INFARMED, I.P., mais concretamente a Unidade de Manutenção no Mercado. Durante os três meses de estágio, desempenhei, com supervisão de uma técnica superior, a função de gestor de alterações aos processos de AIM, nomeadamente alterações tipo IA, IB e II. O estágio decorreu de janeiro a março de 2019 e foi supervisionado pela Dra. Dina Lopes.

O presente relatório foi elaborado através de uma análise SWOT, onde são expostos e fundamentados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

2. Enquadramento do INFARMED

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., adiante denominada por INFARMED, foi criada em 1993, sucedendo à Direção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos e ao Centro de Estudos do Medicamento.² O INFARMED tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros.³ Está integrado na administração indireta do Estado e é dotado de autonomia administrativa e financeira e património próprio, exercendo a sua atividade sob a tutela do Ministro da Saúde.

Em termos organizacionais, o INFARMED é constituído por cinco Órgãos – o Conselho Diretivo e respetivos órgãos consultivos – e treze Unidades Orgânicas que se dividem consoante a sua função seja de negócio ou suporte à autoridade.⁴

3. Direção de Avaliação de Medicamentos – Unidade de Manutenção no Mercado

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) faz parte do conjunto de unidades orgânicas com função de negócio e é constituída por quatro subunidades: Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Introdução no Mercado (UIM), Unidade de Avaliação Científica (UAC) e Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), onde decorreu o meu estágio.³

À UMM compete assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração de caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos.⁴ Dentro da UMM existem várias equipas que estão divididas consoante o tipo de procedimento. No meu caso fiquei na equipa que tratava dos processos exclusivamente nacionais.

4. Análise SWOT

4.1. Pontos Fortes

4.1.1. Formação inicial e integração

Os primeiros dias de estágio foram fulcrais para a familiarização de todos os estagiários com as dinâmicas e métodos de trabalho da equipa. Todos foram recebidos por um representante da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), que proporcionou uma visita às instalações e deu um *briefing* acerca das políticas e *modus operandi* do instituto. No final da sessão conduziu cada um dos estagiários às respetivas Direções e orientadores, no meu caso a Dra. Dina Lopes da DAM-UMM. Nos restantes dias da primeira semana ocorreram algumas formações que visaram a revisão dos tipos de procedimentos de registo, os tipos de alterações e onde foi cedida toda a documentação de suporte necessária às nossas funções. Outro ponto abordado com bastante rigor foi a introdução às ferramentas informáticas usadas na prossecução das tarefas na DAM – SMUH-ALTER (plataforma usada tanto pela autoridade como pelos requerentes para a submissão de pedidos de alteração do sistema de gestão de medicamentos de uso humano), GIMED (base de dados que alimenta o site *Infomed*), GestProc (base de dados da Gestão de Processos) e CTS (*Communication and Tracking System*).

4.1.2. Tarefas desempenhadas

Ao longo do estágio, enquanto acompanhei a UMM, foquei-me maioritariamente em tarefas relacionadas com gestão de processos de alteração aos termos de AIM por procedimentos nacionais, os mais criteriosos e demorados, uma vez que sofrem avaliação apenas pelo nosso país.

Todos os medicamentos requerem uma atualização constante, existindo necessidade de adaptações e evoluções. Quaisquer alterações que surjam, necessitam de uma avaliação e posterior autorização por parte da autoridade regulamentar. A gestão de cada processo iniciava-se com a análise da documentação submetida (requerimento, formulário do pedido, declaração de autorização de uso de email, cópia da página relevante da *guideline* e documentos aplicáveis) – via CESP (*Common European Submission Portal*) ou SMUH-ALTER – e seguia com a sua validação, procedendo ao contacto via *e-mail* com os titulares sempre que houvesse falta de elementos, pedidos de esclarecimento ou quaisquer outras inconformidades. Em alguns casos eram necessários pareceres por parte de peritos (internos ou externos) e, em alterações *major*, o parecer do perito era levado a reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM), comissão essa que reunia vários peritos a fim de debater casos mais complexos.

A gestão de processos de alterações aos termos de AIM permitiu-me aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, principalmente da área da Tecnologia Farmacêutica e Assuntos Regulamentares do Medicamento. São exemplos as alterações que incluíam alteração aos fabricantes, alteração ao processo de fabrico ou introdução de novos procedimentos analíticos, que exigiam avaliações criteriosas quer das cadeias de fabrico, quer do impacto destas alterações na qualidade e segurança.

A realização deste estágio permitiu-me adquirir novos conhecimentos sobre a área regulamentar e ter uma maior perceção do trabalho que é desenvolvido por parte da autoridade, o que se mostrará uma mais-valia na prossecução de tarefas futuras numa indústria.

4.1.3. Equipa técnica da UMM

A equipa que acolhe um estagiário é parte fulcral do seu sucesso e da sua aprendizagem. O empenho, apreço e disponibilidade mostrada por todos os profissionais da UMM com quem contactei permitiram-me ter uma experiência sem precedentes, que se refletiu numa aquisição de conhecimentos que considero de extrema importância para o futuro. Todos eles transmitiram um pouco de si, da sua história e sobretudo da sua experiência como

farmacêuticos especializados na área dos assuntos regulamentares do medicamento, fornecendo as bases teóricas e legais que me permitiram ser gestor de processos de alterações aos termos de AIM como elevado desempenho enquanto estagiário.

4.1.4. Autonomia e papel do estagiário

No INFARMED o estagiário é encarado como alguém que vem acrescentar valor ao trabalho desenvolvido no instituto, fruto da sua dedicação e resiliência, e não alguém com menos competências e experiência. Desde o primeiro dia que fui incentivado por todos os colaboradores à minha autonomia, sobretudo ao nível da comunicação com os titulares. Esta autonomia fez-me, também, ganhar muito mais responsabilidade, principalmente depois de entender que a celeridade, o fluxo de trabalho dos colaboradores e da Indústria Farmacêutica estavam dependentes do trabalho desenvolvido por mim. A autonomia, o sentido de responsabilidade e a resiliência são valores essenciais e indispensáveis para um futuro profissional da área das ciências farmacêuticas.

4.2. Pontos Fracos

4.2.1. Problemas informáticos

Todo o trabalho desenvolvido no INFARMED está muito dependente de programas informáticos, tais como a plataforma SMUH-ALTER, o GiMED e a rede interna da DAM. Os acessos a estas plataformas são exclusivamente para colaboradores, sendo cedidos pelo departamento informático do instituto.

Quando iniciei o estágio, esperava que todos os acessos às plataformas estivessem devidamente preparados para a prossecução das tarefas, no entanto, isso não se verificou. Estes acessos demoraram alguns dias a ser cedidos, o que atrasou o início do trabalho propriamente dito. Da mesma forma, a lentidão dos servidores foi um problema bastante recorrente, o que dificultou a gestão dos processos, tarefa essa que poderia ter sido bastante mais eficiente se estes problemas não tivessem existido.

Por todos estes motivos, considero este um ponto fraco do meu estágio.

4.2.2. Limitações de recursos humanos

As instituições de domínio público, derivado da grave crise económica que assolou o nosso país e a Europa, não possuem, neste momento, os recursos financeiros, tecnológicos e humanos ideais para o desenvolvimento célere das suas tarefas, deixando por vezes muito trabalho pendente.

Embora o esforço diário e constante por parte de todos os colaboradores da UMM de forma a acompanhar o trabalho dos estagiários, por vezes era complicado fazer esta supervisão sem terem de abdicar das suas tarefas e funções, o que, na minha opinião, foi um ponto fraco do meu estágio. Este poderá ser um ponto a melhorar no futuro com a atribuição de apenas um ou dois estagiários a cada colaborador, o que facilitará o esclarecimento das dúvidas e permitirá ao supervisor um acompanhamento mais próximo das tarefas a serem executadas.

4.3. Oportunidades

4.3.1. Assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos

Na última semana de estágio foi dada a todos os estagiários da DAM a oportunidade de assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM). Estas reuniões decorrem periodicamente e analisam pareceres emitidos por peritos relacionados com alterações ou renovações aos termos de AIM. Da CAM fazem parte avaliadores farmacêuticos, médicos e toxicológicos, formando por isso uma opinião bem fundamentada nas várias áreas, garantindo a qualidade, eficácia e segurança de todos os medicamentos analisados.⁶

4.3.2. Contacto com Profissionais experientes da Área Regulamentar

O estágio no INFARMED permitiu-me contactar com profissionais extremamente competentes na área regulamentar. A sua vasta experiência fez-me evoluir e progredir enquanto gestor dos processos de alterações aos termos de AIM, explorando a minha capacidade de trabalho, superação e oferecendo uma noção muito vasta de toda a legislação em vigor para esta área.

Este estágio permitiu-me, também, ter uma visão abrangente da postura da autoridade regulamentar perante determinadas situações, quais os seus métodos de trabalho e quais os

pontos mais fulcrais na avaliação do processo, valências extremamente importantes para o futuro.

4.4. Ameaças

4.4.1. Submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM incompletos

Uma das grandes ameaças a que assisti durante o estágio prendeu-se com o trabalho desenvolvido por alguns titulares. A documentação submetida pelos requerentes encontrava-se, bastantes vezes, mal preenchida ou incompleta, obrigando o gestor do processo a enviar um pedido de elementos por email, solicitando a documentação em falta ou o devido preenchimento da mesma. O tempo despendido na construção do *email*, o tempo de espera pela resposta e o facto de, por vezes, a resposta não corresponder exatamente ao que foi pedido, tornam a tarefa de gestão muito mais extensa, levando à acumulação de trabalho por finalizar.

4.4.2. Formação

Segundo a Diretiva 2005/36/CE, o título de formação de farmacêutico implica uma formação de pelo menos cinco anos, dos quais quatro anos de ensino teórico-prático a tempo inteiro e seis meses de estágio em farmácia comunitária ou hospitalar.⁵

O ato farmacêutico é, no entanto, muito mais diversificado, atuando em outras áreas como a indústria farmacêutica, assuntos regulamentares ou análises clínicas e, por isso mesmo, penso que a formação obrigatória deveria incluir estas vertentes mais aprofundadamente como possíveis opções para Estágio Curricular. São estes estágios que nos proporcionam o primeiro contacto com o mercado de trabalho e nos providenciam as valências que serão a base para o sucesso futuro. Deste modo, o facto de estas vertentes não serem de carácter obrigatório na nossa formação é uma ameaça tanto para os estudantes, como para as entidades patronais que nos irão receber, tendo estas que providenciar o conhecimento que poderia ter sido adquirido no estágio.

5. Conclusão

O meu estágio curricular no INFARMED foi, sem sombra de dúvida, uma experiência enriquecedora. Desenvolvi muitas competências a nível pessoal, profissional que vieram completar a pouca experiência que tinha na área dos assuntos regulamentares.

Foi uma experiência única, que me permitiu estar do lado da autoridade regulamentar e que me proporcionou uma visão abrangente do trabalho desta. Depreendi a importância do trabalho do INFARMED no panorama atual, de que forma o trabalho deste influencia o mercado farmacêutico e, por conseguinte, a saúde pública. A área farmacêutica está numa evolução constante, cabendo ao farmacêutico acompanhar este crescimento e tomar consciência da importância das suas competências e responsabilidades na área da saúde. Terminei este estágio com grandes perspetivas futuras, sentindo-me um futuro farmacêutico com uma formação complementar e atualizada na área dos assuntos regulamentares.

6. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **ASSUNTOS REGULAMENTARES**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>
2. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.** [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>
3. INFARMED, I. P. – **Apresentação**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
4. INFARMED, I. P. – **Estrutura e organização**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
5. Diretiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho – **Jornal Oficial da União Europeia**. L 225 (2005) 22–142.
6. INFARMED – **Comissão de Avaliação de Medicamentos**. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>

Parte III

Monografia

“Terapias Avançadas: Perspetiva Regulamentar”

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATMP – Medicamento de Terapia Avançada

CAT – Comité das Terapias Avançadas

CHMP – Comité dos Medicamentos para Uso Humano

CTD – *Common Technical Document*

CTMP – *Cell Therapy Medicinal Products*

EMA – Agência Europeia do Medicamento

GMP – Boas Práticas de Fabrico

GTMP – *Gene Therapy Medicinal Products*

PMEs – Pequenas e Médias Empresas

SMEs – *Small and Medium Enterprises*

TEP – *Tissue Engineered Products*

Resumo

Os medicamentos de terapia avançada (ATMP) vieram revolucionar a área das terapias inovadoras, oferecendo soluções terapêuticas para doenças cujos tratamentos eram limitados ou inexistentes com alto grau de personalização. Por ser um setor tão recente, inovador, complexo e heterogêneo é de fulcral importância um controlo rigoroso do ponto de vista regulamentar e, com isso em vista, a Agência Europeia do Medicamento criou o Comité das Terapias Avançadas, responsável pelo regulamento e promoção do desenvolvimento deste setor. A maioria das entidades que se dedica ao desenvolvimento e comercialização destes produtos são pequenas e médias empresas (PMEs), hospitais e instituições académicas, entidades com recursos limitados a nível humano e financeiro, barreiras que necessitam de ser ultrapassadas de forma a impulsionar este mercado. Estão em curso diversas medidas que visam auxiliar estas entidades no que concerne à parte regulamentar e económica, nomeadamente redução de taxas ou opinião sobre a classificação dos produtos. As terapias avançadas poderão no futuro ser vistas como um pilar terapêutico dos cuidados de saúde, preenchendo áreas não cobertas pelas terapias ditas convencionais, servindo para aumentar a qualidade e esperança média de vida em pessoas com doenças raras ou até aí sem cura.

Palavras-chave: Medicamento de terapia avançada, regulamentação, Comité das Terapias Avançadas, terapia génica, terapia celular, engenharia de tecidos.

Abstract

Advanced therapy medicinal products (ATMP) have revolutionized the field of innovative therapies by offering therapeutic solutions for diseases whose treatments were limited or nonexistent. As such a new, innovative, complex and heterogeneous sector, strict regulatory scrutiny is of the most importance and the European Medicines Agency (EMA) has set up the Committee for Advanced Therapies (CAT), which is responsible for regulating and promoting development of this sector. Most of the entities involved in the development of this products are small and medium enterprises (SMEs), hospitals and academic institutions, entities with limited human and financial resources, barriers that need to be overcome in order to boost this market. Some measures are underway to assist these entities with regard to the regulatory and economic aspects, including the reduction of fees or opinion on the classification of products. Advanced therapies may in future be seen as a therapeutic pillar of health care, filling areas not covered by so-called conventional therapies, serving to increase the quality and average life expectancy of people with rare diseases hitherto inhealed.

Keywords: Advanced therapy medicinal product, regulation, Committee for Advanced Therapies, gene therapy, tissue engineering, cell therapy.

I. Introdução

A aumento exponencial do conhecimento científico nas áreas da biotecnologia, medicina e biologia celular conduziu à evolução de novas terapias muito promissoras na prevenção, controlo e tratamento de doenças. Se até há algumas décadas o desenvolvimento terapêutico se devia exclusivamente às grandes indústrias farmacêuticas, que introduziram no mercado diversos medicamentos com grande sucesso, mais recentemente, o crescimento da área dos Medicamentos de Terapias Avançadas, âmbito deste trabalho, encontra-se maioritariamente ligado a instituições de caridade, hospitais e instituições académicas, muito devido ao seu carácter inovador e necessidade de proximidade ao doente. A grande novidade desta nova linha terapêutica prende-se sobretudo com a personalização dos produtos às necessidades de um doente em particular, primando-se por isso pela singularidade e especificidade.

Os ATMPs refletem assim uma classe inovadora de produtos de origem biofarmacêutica, onde o facto de serem tão recentes, complexos e heterogêneos vieram revelar algumas lacunas graves no que ao enquadramento legal europeu diz respeito. Desta forma era urgente a criação de novas leis e *guidelines* para regular um setor com tanto potencial para evoluir. Devido à origem das células utilizadas e à especificidade dos produtos, esta área irá exigir não só um acompanhamento próximo por parte das entidades reguladoras, como também um trabalho contínuo a nível regulamentar, procurando colmatar todos os casos omissos e necessidades do setor. É imperativa a existência de um balanço correto entre riscos e benefícios para os doentes, bem como uma flexibilidade adequada que permita, com as devidas restrições, uma evolução sustentada e incentivos que procurem estimular o empreendedorismo de pequenas e médias empresas, que são os principais responsáveis pela evolução desta área.^{1,2,3}

2. Enquadramento Legal Europeu

De forma a harmonizar o setor na União Europeia, foi aprovado em 2007 o Regulamento 1394/2007/EC, o primeiro diretamente aplicado a ATMPs, que veio fazer adenda à Diretiva 2001/83/EC, adicionando novas definições de Medicamento de Terapia Genética (GTMP), Medicamento de Terapia com Células Somáticas (CTMP), e trouxe ainda uma nova classe de ATMPs, os Produtos de Engenharia de Tecidos (TEPs), até aí sem qualquer definição na lei.⁴

Além disto, este Regulamento trouxe também:⁴

- A formação do Comité das Terapias Avançadas (CAT), localizado na sede da EMA e que será responsável por regular estes produtos na União Europeia;
- Procedimento centralizado obrigatório para obtenção de Autorização de Introdução no Mercado em todos os ATMPs;
- Rastreabilidade tanto do doente, como do produto e dos seus materiais base, e planos de gestão de risco;
- Incentivos a pequenas e médias empresas que visem a redução de taxas, promovendo o empreendedorismo nesta área.

2.1. Comité das Terapias Avançadas

O Comité das Terapias Avançadas (CAT) no âmbito da Agência Europeia do Medicamento (EMA) foi oficializado no Regulamento 1394/2007, sendo este responsável pela avaliação da qualidade, segurança e eficácia de cada medicamento de terapia avançada. Este é um comité multidisciplinar que integra alguns dos melhores especialistas na Europa, bem como associações de doentes e clínicos com experiência nestes medicamentos.⁴

A principal função do CAT é a de preparar pareceres sobre cada pedido de Autorização de Introdução no Mercado para ATMPs submetido à EMA, cabendo depois ao Comité para Medicamentos de Uso Humano adotar um parecer final sobre o medicamento em causa. A pedido do Diretor Executivo da EMA e/ou da Comissão Europeia, o CAT fica também responsável por emitir uma opinião sobre questões científicas relacionadas com ATMPs.⁵ Está também a cargo do Diretor Executivo da Agência assegurar a coordenação adequada entre o CAT e os outros comités, nomeadamente do Comité dos Medicamentos para Uso Humano e o Comité dos Medicamentos Órfãos, respetivos grupos de trabalho e outros grupos consultivos científicos.⁴

2.1.1. Composição do CAT

Todos os membros do CAT devem ser escolhidos tendo em conta as suas qualificações científicas e experiência relacionada com medicamentos de terapia avançada, de forma a garantir que a composição final do comité seja apropriada e balanceada de forma a cobrir todas as áreas relevantes para terapias avançadas, tais como dispositivos médicos, engenharia de tecidos, terapia génica, terapia celular, biotecnologia, cirurgia, farmacovigilância, gestão de risco e ética.

Os membros do CAT são nomeados por um período renovável de três anos e devem eleger o presidente e vice-presidente entre eles para um mandato de três, que pode ser renovável pelo mesmo período. Se necessário, os membros do CAT podem estar acompanhados por peritos nas reuniões do comité.⁶

O Comité das Terapias avançadas tem a seguinte composição:^{4,7}

- Um presidente, eleito entre os membros do CAT;
- Cinco membros ou membros cooptados do CHMP de cinco Estados Membros e respetivos suplentes;
- Um membro e um suplente nomeados por cada Estado Membro que não esteja representado entre os membros e os suplentes da alínea anterior;
- Um membro e um suplente nomeados pela Islândia e pela Noruega;
- Dois membros e dois suplentes nomeados pela Comissão, baseados num convite público à manifestação de interesses, após consulta do Parlamento Europeu, em representação dos clínicos;
- Dois membros e dois suplentes nomeados pela Comissão, baseados num convite público à manifestação de interesses, após consulta do Parlamento Europeu, em representação das associações de doentes.

2.1.2. Funções do CAT

O CAT, enquanto responsável por avaliar a qualidade, eficácia e segurança de ATMPs, desempenha as seguintes funções:^{4,5}

- Formular projetos de parecer sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de terapia avançada para aprovação final pelo CHMP e aconselhamento ao mesmo sobre todos os dados produzidos durante o desenvolvimento de tais produtos;

- Aconselhar, a pedido de recomendação científica sobre a classificação de ATMPs, sobre que produtos são abrangidos pela definição de medicamento de terapia avançada (aplicando o artigo 17º do Regulamento 1394/2007/EC);
- Aconselhar, a pedido do CHMP, sobre qualquer medicamento que possa exigir, para a avaliação da sua qualidade, segurança ou eficácia, conhecimentos especializados numa das áreas científica abrangidas pelo comité;
- Aconselhar sobre qualquer questão relacionada com medicamentos de terapia avançada, a pedido do diretor executivo da Agência ou da Comissão;
- Prestar assistência científica na elaboração de quaisquer documentos relacionados com o cumprimento das suas tarefas;
- Disponibilizar, a pedido da Comissão, conhecimentos científicos especializados e aconselhamento científico para qualquer iniciativa comunitária relacionada com o desenvolvimento de medicamentos e terapias inovadoras;
- Apoiar nos procedimentos de aconselhamento científico.

2.2. Classificação de ATMPs

A área das terapias avançadas é muito recente e inovadora e, por isso mesmo, a classificação destes produtos é um constante desafio. Derivado disso, o CAT tem vindo a publicar documentos de reflexão dedicados exclusivamente a este tema, procurando a harmonização dos critérios de classificação. Apesar disto, estas constantes atualizações demonstram a necessidade de o CAT continuar a exercer as suas funções, auxiliando e dando recomendações científicas que visem a correta classificação de ATMPs.⁸

Sendo assim, entre os medicamentos destinados ao uso humano considerados terapias avançadas estão incluídos:^{9,10}

- Medicamento de terapia genética (GTMP): entende-se por medicamento de terapia genética um medicamento biológico com as seguintes características:
 - Contém uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, reparação, substituição, adição ou supressão de uma sequência genética;
 - Os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contém, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

Nos GTMP não se incluem as vacinas contra doenças infecciosas.

No último documento de reflexão são apresentadas árvores de decisão com vista a facilitar a classificação destes medicamentos. **(Anexo – Figura I)**

- Medicamento de terapia com células somáticas: medicamento biológico com as seguintes características:
 - Contém ou consiste em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;
 - É apresentado como tendo propriedades que permitem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou tecidos.
 - Não são consideradas como manipulações substanciais acima mencionadas:⁴
 - Corte;
 - Trituração;
 - Moldagem
 - Centrifugação;
 - Imersão em soluções antibióticas ou antimicrobianas;
 - Esterilização;
 - Irradiação;
 - Separação, concentração ou purificação de células;
 - Filtração;
 - Liofilização;
 - Congelamento;
 - Criopreservação;
 - Vitrificação.
- Produto de engenharia de tecidos (TEP): medicamento biológico que contém as seguintes características:^{4,9}
 - Dispõe de propriedades para regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano ou é utilizado ou administrado em seres humanos com o objetivo de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano;

- Contém ou é constituído por tecidos ou células de engenharia.
 - Células ou tecidos são considerados “de engenharia”, se preencherem, pelo menos, uma das seguintes condições:
 - Terem sido sujeitos a manipulação substancial, por forma a obter características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a regeneração, reparação ou substituição pretendidas;
 - Não se destinarem a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador.

Um TEP pode conter células ou tecidos de origem humana, animal ou ambas, podendo estes ser viáveis ou não viáveis e conter outras substâncias como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, substâncias químicas, suportes ou matrizes. São excluídos desta definição os produtos que sejam constituídos exclusivamente por células e/ou tecidos de origem humana ou animal não viáveis, que não contenham quaisquer células ou tecidos viáveis e cujo principal modo de ação não seja obtido através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica.

No último documento de reflexão são apresentadas árvores de decisão com vista a facilitar a classificação destes medicamentos. **(Anexo – Figura II)**

- Medicamento Combinado de Terapia Avançada: é um ATMP que preenche as seguintes condições:^{4,9}
 - A sua estrutura celular ou tecidular contém células ou tecidos viáveis;
 - A sua estrutura celular ou tecidular que contém células ou tecidos não-viáveis seja suscetível de atuar no corpo humano através de um modo de ação que possa considerar-se principal em relação aos referidos dispositivos;
 - Incorpora, como parte integrante do produto, um ou mais dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis.
 - Segundo a Diretiva 93/42/CEE, um dispositivo médico corresponde a qualquer instrumento, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes logísticos necessários ao seu bom funcionamento, destinado pelo fabricante a ser utilizado para fins de:
 - Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;

- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
 - Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
 - Controlo da conceção;
 Cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.¹¹
- Segundo a Diretiva 90/385/CEE, um dispositivo medicinal implantável ativo é qualquer dispositivo médico ativo que seja concebido para ser total ou parcialmente introduzido no corpo humano através de uma intervenção cirúrgica ou médica ou, por intervenção médica, num orifício natural e destinado a ficar implantado após a operação.¹²

Se um produto for abrangido pela definição de produto de engenharia de tecidos e pela definição de medicamento de terapia com células somáticas, considera-se um produto de engenharia de tecidos. Por outro lado, se um produto for abrangido pela definição de medicamento de terapia com células somáticas ou produto de engenharia de tecidos e medicamento de terapia genética, então este considera-se um medicamento de terapia genética.⁴

2.3. Autorização de Introdução no Mercado

2.3.1. Requisitos relativos à autorização de introdução no mercado

Por ser um tema tão recente e, por isso mesmo, sujeito a muitas alterações e evoluções, existe uma grande quantidade de Diretivas, Regulamentos e documentos orientadores que definem os requisitos necessários à atribuição de AIM a ATMPs na Europa. O Regulamento n.º 1384/2007/EC referencia e direciona para os documentos mais relevantes no que toca à dádiva, colheita, análise, ensaios clínicos, boas práticas de fabrico e ATMPs que tenham dispositivos médicos na sua constituição. No entanto, foge ao âmbito deste trabalho a explicação detalhada de cada um destes requisitos.⁴

2.3.2. Procedimento de avaliação

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve consultar o Comité das Terapias Avançadas sobre qualquer avaliação científica de medicamentos de terapia avançada necessária para elaborar pareceres científicos, incluindo pedidos de AIM centralizados, concessão, alteração, suspensão ou revogação de AIM e emissão de opiniões científicas sobre ATMPs. O projeto de parecer formulado pelo CAT deve ser transmitido ao presidente do CHMP, respeitando o prazo de 210 dias após a receção de um pedido de AIM válido, estabelecido no Regulamento (CE) n.º 726/2004. A informação científica do pedido de AIM deverá demorar pelo menos 80 dias, salvo raras exceções.

O CAT tem igualmente um papel preponderante na revisão de pareceres, tendo o requerente um prazo de 15 dias para fazer esse pedido, após ter sido emitida a opinião, e 60 dias para entregar os fundamentos desse pedido de revisão.

Ao elaborar um projeto de parecer para aprovação final pelo CHMP, o CAT deve procurar obter um consenso científico, ou seja, uma opinião homogénea dos seus membros. Caso não seja possível alcançar esta harmonia, o CAT deve adotar a posição da maioria dos seus membros. O projeto de parecer deve, por isso mesmo, mencionar as posições divergentes e os motivos que as fundamentam.^{4,13,14}

2.3.3. Medicamentos Combinados de Terapia Avançada

No caso de um medicamento combinado de terapia avançada, toda a documentação relativa à qualidade, eficácia e segurança do medicamento, bem como a documentação de suporte que comprova o cumprimento dos requisitos acima mencionados, relativos ao dispositivo médico, devem ser submetidos a avaliação final pela Agência. O pedido de AIM para estes medicamentos deve incluir, caso estejam disponíveis, os resultados da avaliação, por um organismo notificado em conformidade com a Diretiva 93/42/CEE ou a Diretiva 90/385/CEE, do dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo.

A EMA deve reconhecer os resultados dessa avaliação quando avaliar o medicamento em causa. A Agência pode solicitar ao organismo notificado pertinente que transmita todas as informações relacionadas com os resultados da avaliação por ele efetuada. O organismo notificado deve transmitir as informações no prazo de um mês. Se o pedido não incluir os resultados da avaliação, a própria Agência deve solicitar um parecer sobre a conformidade do dispositivo médico com o anexo I da Diretiva 93/42/CEE ou o anexo I da Diretiva 90/385/CEE

a um organismo notificado identificado em colaboração com o requerente. O envolvimento deste organismo é apenas necessário se os peritos para dispositivos médicos do CAT não conseguirem elaborar pareceres.⁴

2.4. Requisitos Pós-Autorização de Introdução no Mercado

2.4.1. Acompanhamento da eficácia e das reações adversas e gestão do risco pós-autorização

Para além dos requisitos de farmacovigilância estabelecidos nos artigos 21.º a 29.º do Regulamento 726/2004/CE¹⁴, o requerente deve ainda pormenorizar, no pedido de AIM, as medidas previstas para assegurar o acompanhamento da eficácia e das reações adversas dos medicamentos de terapia avançada.

Quando existir um motivo de especial preocupação, a Comissão Europeia, mediante parecer da EMA, deve exigir, como parte da AIM, a criação de um sistema de gestão do risco concebido para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados com medicamentos de terapia avançada, incluindo uma avaliação da eficácia desse sistema, ou a realização, por parte do titular da AIM, de estudos específicos pós-introdução no mercado e a submissão desses estudos à apreciação da EMA.

A EMA pode ainda solicitar a apresentação de relatórios suplementares sobre a avaliação da eficácia de qualquer sistema de gestão do risco e dos resultados de quaisquer estudos realizados nesse contexto.^{4,13}

Está neste momento em revisão a *guideline* que permite seguir a eficácia, segurança e gestão do risco para ATMPs, fornecida pela EMA aos requerentes e que vem complementar o artigo 14.º do Regulamento 1394/2007/EC.^{15,16}

2.4.2. Rastreabilidade

O titular de uma autorização de introdução no mercado de um ATMP deve criar e manter um sistema que assegure a rastreabilidade do produto em causa e dos respetivos materiais de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos que possa conter, ao longo de todo o seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao hospital, à instituição ou ao consultório particular onde o produto será utilizado.

O hospital, instituição ou consultório particular onde o ATMP é utilizado deve estabelecer e manter um sistema de rastreabilidade de doentes e de produtos. Esse sistema deve ser suficientemente pormenorizado para permitir relacionar cada produto com o doente a quem foi administrado e vice-versa.

Quando um ATMP contiver células ou tecidos de origem humana, o titular de AIM, bem como o local onde o produto é utilizado, devem assegurar que os seus sistemas de rastreabilidade são complementares e compatíveis com os requisitos estabelecidos na Diretiva 2004/23/CE, no que respeita às células e aos tecidos de origem humana, e na Diretiva 2002/98/CE, no que respeita às células sanguíneas humanas.⁴

O titular de AIM deve conservar os dados referidos durante, pelo menos, 30 anos após o término do prazo de validade do produto ou durante um período mais longo, se essa for uma condição imposta pela comissão para a cedência de AIM. No caso de falência ou liquidação do titular de AIM e na eventualidade de a autorização de introdução no mercado não ser transferida para outra entidade jurídica, os dados supramencionados devem ser transferidos para a EMA. Se a AIM for suspensa, revogada ou retirada, o titular permanece, de igual forma, sujeito às obrigações referidas.⁴

2.5. Incentivos

Os grupos que desenvolvem medicamentos de terapia avançada são geralmente pequenos e com recursos limitados, estando cingidos a limites financeiros que não se aplicam às grandes empresas farmacêuticas. Além disto, grande parte do desenvolvimento destes produtos é focado em condições clínicas raras ou para casos extremos de condições mais comuns.² Devido à sua natureza altamente personalizada, os ATMPs estão frequentemente associados a elevados custos de desenvolvimento, produção e ensaios clínicos, requisitos regulamentares apertados e desafios a nível de retorno financeiro, o que é uma grande barreira para as empresas pequenas, que não têm grandes fontes de financiamento.^{17,18}

Consciente desta barreira ao progresso científico, a EMA contemplou no Regulamento 1394/2007 diversos incentivos com vista a apoiar a evolução nesta área tão importante. Entre estes estão a recomendação científica sobre a classificação como terapias avançadas, redução nas taxas cobradas pelo aconselhamento científico, a certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos para pequenas e médias empresas e a redução da taxa aplicável aos pedidos de AIM.⁴

2.5.1. Recomendação científica sobre a classificação com terapias avançadas

Segundo o artigo 17º do Regulamento 1394/2007/EC, o pedido de recomendação científica sobre a classificação de ATMPs é um procedimento sem custos, opcional e legalmente não-vinculativo, no qual qualquer requerente que esteja a desenvolver um produto com base em genes, células ou tecidos pode solicitar uma recomendação científica, com vista a perceber se o produto em questão é abrangido pela definição de medicamento de terapia avançada, com a devida fundamentação científica. Uma condição necessária para este pedido de recomendação é o produto em causa já ter sido considerado um produto biológico, ao abrigo da Diretiva 2001/83/EC. A recomendação cabe à EMA em colaboração com o CAT e deve ser formulada no prazo de 60 dias após a receção do pedido. Da mesma forma, cabe à EMA, após suprimir todas as informações comerciais de carácter confidencial, publicar resumos das recomendações formuladas.⁴

Este processo permite não só filtrar de início produtos que sejam fronteira com outras áreas como a cosmética, os dispositivos médicos ou transplantação, mas também clarificar aos requerentes qual o caminho regulamentar a ser seguido, que *guidelines* adotar e que tipo de diretivas e regulamentos consultar. Após confirmação da classificação ATMP, o diálogo entre as entidades pode avançar com recurso a outros procedimentos regulamentares, como o aconselhamento científico e a certificação de ATMPs.^{4,9,19}

Desde 2009, este pedido de classificação já foi pedido mais de 300 vezes, tendo aumentado exponencialmente nos últimos anos.²⁰

2.5.2. Redução das taxas aplicadas ao procedimento de aconselhamento científico

A EMA pode, a pedido do requerente, prestar aconselhamento a respeito da estrutura e do funcionamento do sistema de farmacovigilância e de gestão de risco já mencionados. De forma a impulsionar o desenvolvimento desta área, a EMA preconiza uma redução das taxas a pagar por parecer científico, sendo esta redução de 90% a pequenas e médias empresas e de 65% a quaisquer outros requerentes.⁴

2.5.3. Certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos

Pequenas e médias empresas que estejam a desenvolver um medicamento de terapia avançada podem submeter à apreciação da EMA para avaliação científica e certificação, todos os dados relevantes sobre a qualidade e, se disponíveis, os dados não clínicos, como testes toxicológicos e farmacológicos e documentação dos ensaios clínicos.⁴ Esta avaliação, pelo facto de ser executada numa fase precoce do processo de desenvolvimento, permite às PME's terem uma ferramenta negocial com empresas farmacêuticas maiores ou atraírem apoio financeiro para o desenvolvimento subsequente do respetivo produto, incluindo a condução de ensaios clínicos, uma das fases mais dispendiosas.¹⁸ A Comissão deve estabelecer disposições respeitantes à avaliação e à certificação desses dados num prazo de 90 dias.⁴

2.5.4. Redução da taxa aplicável à autorização de introdução no mercado

No caso de o requerente ser um hospital ou uma pequena ou média empresa e este puder comprovar que o medicamento de terapia avançada em causa represente um interesse específico de saúde pública para a Comunidade, a taxa aplicável à autorização de introdução no mercado é reduzida em 50%. Esta redução aplica-se também às taxas cobradas pela EMA pelas atividades pós-autorização de introdução no mercado do medicamento desenvolvidas no primeiro ano subsequente à concessão da dita autorização.⁴

2.6. Isenção Hospitalar

A legislação europeia dos ATMPs define quais os produtos assim classificados que devem obter AIM no âmbito do procedimento europeu centralizado. Como consequência disto, estes ATMPs estão sujeitos a padrões regulamentares bastante apertados relacionados com GMP, ensaios clínicos e planos de investigação pediátrica. Estes requisitos trouxeram uma barreira regulamentar aos fabricantes, pois são maioritariamente PME's e instituições universitárias com claras limitações a nível orçamental, pessoal classificado e peritos da área regulamentar.²¹ No entanto, o artigo 28º do Regulamento ATMP define uma exceção a esta autorização centralizada: a Isenção Hospitalar. Esta exceção permite que hospitais e médicos administrem aos seus doentes ATMPs que não detenham AIM (no caso de necessidades médicas urgentes para os quais não existem ainda ATMPs alternativos que possuam AIM centralizada).^{4,21}

Esta exceção é aplicável a ATMPs que:^{4,20,22,23}

- Não sejam preparados rotineiramente;
- Sejam preparados com padrões de qualidade equivalentes aos de ATMPs com AIM centralizada;
- Sejam utilizados num hospital de um Estado-Membro;
- Sejam utilizados sob exclusiva responsabilidade médica;
- Obedeçam a uma prescrição médica individualizada de um produto totalmente personalizado para um único doente.

A rastreabilidade, qualidade e farmacovigilância devem ser asseguradas pela autoridade regulamentar nacional, segundo as normas equivalentes para o mesmo tipo de produtos a nível da União Europeia. Cabe também à autoridade competente de cada Estado-Membro a responsabilidade pela cedência desta autorização, não estando o CAT formalmente envolvido no processo de autorização de Isenção Hospitalar de um produto.^{4,22}

No entanto, esta exceção, embora consiga disponibilizar alguns produtos aos quais de outra forma determinados doentes não teriam acesso, acaba por permitir que ATMPs em fase de desenvolvimento e com procedimentos de controlo de qualidade distintos possam coexistir, satisfazendo, por isso, padrões diferentes de eficácia, segurança e qualidade. Legalmente, apenas está previsto que os padrões de rastreamento, qualidade e farmacovigilância sejam os mesmos que os de produtos com AIM centralizada, não havendo qualquer menção a critérios de eficácia.²⁴

Em países onde os requisitos para Isenção Hospitalar já tenham sido transpostos para a lei nacional, a sua implementação exata varia entre Estados-Membros e, por vezes, isto resulta em regras divergentes. Estas diferenças a nível de regulamentos aparecem sobretudo devido aos termos-chave “processo industrial”, “produto personalizado” e “produção não-rotineira” não estarem ainda explicitamente definidos na legislação.²⁴

3. *Road Map to 2020*

Os avanços na ciência e o apoio ao desenvolvimento de novos produtos são vistos pela EMA como uma alavanca importantíssima para o progresso. O foco no acesso a medicamentos, a preocupação com a resistência aos antibióticos, o reforço na transparência regulamentar e o apoio ao desenvolvimento de medicamentos personalizados foram quatro dos principais focos de trabalho futuro da organização. São vários os pontos deste *Road Map* que referenciam problemas diretamente relacionados com as terapias avançadas. Questões

como estímulo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, a intenção de agilizar e acelerar os processos de desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos, a implementação do regulamento para ensaios clínicos e aumento do suporte à inovação através de incentivos, mostram como as preocupações da EMA a nível de saúde estão intimamente ligadas às necessidades que a área das terapias avançadas nos dias de hoje. Neste contexto, as terapias avançadas podem ser vistas como um pilar fundamental da inovação científica.²⁵

Em 2018 também o CAT divulgou qual o seu plano de trabalhos para o ano de 2019, incidindo em:²⁶

- Revisão da *guideline* que aborda aspetos de qualidade de medicamentos contendo células geneticamente modificadas;
- Desenvolvimento de uma *guideline* que aborda aspetos de qualidade e requisitos clínicos e não clínicos para ATMPs em ensaios clínicos;
- Desenvolvimento de um documento *Questions and Answers* que permita a comparação de ATMPs;
- Elaboração de uma reflexão nas implicações de novos dispositivos médicos e regulação em diagnósticos *in vitro* no desenvolvimento de ATMPs.

Devido ao esforço por parte da EMA, a Investigação e Desenvolvimento de ATMPs tem sido muito intensiva na última década, com várias descobertas de relevo a nível de tratamentos para doenças e lesões do corpo humano. Até junho de 2019, catorze produtos classificados como ATMPs tinham garantido AIM na Europa: sete de terapia génica, quatro de terapia celular e três de engenharia de tecidos, abrangendo variadas áreas terapêuticas. O rápido progresso na área da biologia celular e molecular, suportando-se em ferramentas de edição de genes cada vez mais acessíveis e fiáveis traduziu-se num número crescente de ATMPs aprovados. Até janeiro de 2019, mais de 1000 ensaios clínicos estavam a decorrer pelo mundo fora, onde cerca de 2/3 se encontravam em fase II ou III.²⁷ Estes são números que traduzem o crescente interesse nesta área, existindo, no entanto, muitas barreiras ainda a serem ultrapassadas, sobretudo a nível financeiro e regulamentar.²⁸

4. ATMPs com AIM na Europa

Doze anos passados após a publicação do Regulamento n.º1394/2007/EC, catorze produtos classificados como ATMPs conseguiram aprovação por parte da Comissão Europeia, tal como mencionado acima. Entre eles encontram-se:

- Sete produtos de terapia gênica:
 - Glybera[®], cuja substância ativa é o *Allipogene tiparvovec*, utilizado para tratar a deficiência na lipoproteína lípase;²⁷
 - Imlygic[®], cuja substância ativa é o *Talimogene laherparepvec*, utilizado para tratar melanoma que não pode ser removido com cirurgia e se propagou a outras partes do corpo;²⁹
 - Strimvelis[®], cuja substância ativa são células CD34+ modificadas para produzirem adenosina deaminase, utilizado para quem tem deficiência nesta molécula;³⁰
 - Kymriah[®], cuja substância ativa é o *Tisagenlecleucel*, utilizado no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B em crianças e jovens até aos 25 anos e no tratamento do linfoma difuso de grandes células B em adultos;³¹
 - Yescarta[®], cuja substância ativa é o *Axicabtagene ciloleucel*, utilizado no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B e linfoma de grandes células B primário do mediastino, recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas de terapêutica sistêmica;³²
 - Luxturna[®], cuja substância ativa é o *Voretigene neparvovec*, utilizado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas *RPE65* confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis;³³
 - Zynteglo[®], cuja substância ativa são células CD34+ que codificam para o gene β A-T87Q-globin, utilizado no tratamento de beta-talassémia em doentes maiores de 12 anos que necessitam de transfusões de sangue regulares.²⁷

- Quatro de terapia celular:
 - Provenge[®], cuja substância ativa é o *Sipuleucel-T*, utilizado no tratamento do cancro da próstata, assintomático e já metastizado;³⁴
 - Zalmoxis[®], cuja substância ativa são células T geneticamente modificados, utilizado como adjuvante em adultos que receberam um transplante de células estaminais hematopoiéticas a partir de um dador com correspondência parcial, ajudando a restaurar o sistema imunitário do doente;³⁵
 - Alofisel[®], cuja substância ativa é o *Darvadstrocel*, utilizado no tratamento de fístulas perianais em adultos com doença de *Crohn* não ativa, que não respondem a tratamentos convencionais;²⁷

- Chondrocelect[®], cuja substância ativa são células viáveis da cartilagem, utilizado no tratamento de deficiências na cartilagem do cóndilo femural do joelho em adultos.²⁷
- Três de engenharia de tecidos:
 - MACI[®], cuja substância ativa é uma cultura de condrócitos do doente, utilizado no tratamento de defeitos sintomáticos na cartilagem do joelho;²⁷
 - Holoclar[®], cuja substância ativa são células epiteliais da córnea expandidas *ex vivo*, que é um tratamento com células estaminais utilizado no olho para substituir células danificadas à superfície (epitélio) da córnea;³⁶
 - Spherox[®], cuja substância ativa são esferóides de condrócitos, utilizado para reparar defeitos na cartilagem do joelho em adultos que apresentam sintomas.³⁷

De entre estes, os quatro primeiros a obter AIM (Glybera[®], Provenge[®], Chondrocelect[®] e MACI[®]) tiveram as suas autorizações retiradas pelos próprios titulares pelo facto de o mercado ser muito reduzido e por não apresentarem garantias de retorno financeiro.²⁸

O potencial extraordinário dos ATMPs para oferecer soluções *life-changing* a doentes com poucas ou nenhuma alternativas terapêuticas está a impulsionar o seu crescimento no seio da indústria biofarmacêutica. Este crescimento será mais acelerado quanto mais produtos chegarem ao mercado com sucesso.²⁸

5. Aspetos Legais e Regulamentares

São vários os problemas associados à interpretação de leis, diretivas e regulamentos e à divisão de poderes entre a EMA e as Autoridades Nacionais, sendo o principal o criado pelas Autorizações de Isenção Hospitalar. O Regulamento n.º 1394/2007/EC surgiu com o intuito de harmonizar o tema das Terapias Avançadas na União Europeia, conseguindo preencher algumas lacunas até aí existentes. No entanto, ao tornar a obtenção de AIM centralizada para estes produtos obrigatória, levou à extinção de produtos que não conseguiram uma adaptação consistente às novas exigências.^{4,38-40}

Existem igualmente competências que fogem do âmbito da EMA, sendo da total responsabilidade das autoridades nacionais de cada Estado-Membro: a resolução de problemas relacionados com o desenvolvimento de ATMPs, desenvolvimento pré-clínico, autorização para ensaios clínicos, autorizações de isenção hospitalar, preço e reembolso de ATMPs. Alguns

Estados-Membros não possuem apenas uma autoridade competente responsável, agravando ainda mais esta questão da heterogeneidade de interpretações, podendo levar a alguns desentendimentos e falhas de informação.^{24,41,42.}

5.1. Isenção Hospitalar e Turismo Médico

A exceção de Isenção Hospitalar presente no Regulamento n.º 1394/2007/EC requer, como já referido, que esta sofra uma transposição para a lei nacional. No entanto, as dificuldades sentidas na sua interpretação e os diferentes contextos nacionais, levaram a que os Estados-Membros adotassem caminhos regulamentares distintos.

A ausência de especificação de algumas definições na lei, como “processo industrial” e “produto personalizado”, tal como mencionado, permitiu que existisse margem para que cada país pudesse definir os seus próprios termos. No Regulamento dos ATMPs é referida uma “utilização de base não rotineira” como critério para a cedência de autorização de Isenção Hospitalar, no entanto, não há qualquer tipo de especificação sobre a partir de que número as utilizações de um ATMP deixavam de ser consideradas não-rotineiras.²⁴ No Reino Unido, por exemplo, considera-se que não é possível aplicar uma simples fórmula numérica para estabelecer uma fronteira entre uso rotineiro e não-rotineiro.⁴³ Em Portugal, na Portaria n.º 138/2014 não há qualquer referência em relação a uma quantidade máxima.⁴⁴

Em termos de duração da licença que é atribuída, também existem grandes divergências, na Holanda, a licença dura 10 lotes ou um ano, em Portugal é dada por um ano, sendo possível a sua renovação e em Espanha a licença é concedida primeiramente por 3 anos, sendo posteriormente renovável de 5 em 5 anos.^{44,45}

Outra diferença encontra-se ao nível da entidade a quem é atribuída a licença. Grande parte dos países atribui a Isenção Hospitalar ao produtor do ATMP, contrariamente ao que acontece em Portugal e Espanha, onde a licença é dada aos próprios hospitais.^{44,45}

Atendendo a todas estas discrepâncias ao nível do acesso a terapias avançadas, é normal que se equacionem melhores soluções fora do país de residência do doente. O ato de viajar com o intuito de aceder a cuidados de saúde é vulgarmente denominado por turismo médico, havendo milhões de pessoas por todo o mundo que o pratiquem.

São variados os fatores que propiciam a quantidade de pessoas que procuram tratamentos de terapia avançada fora do seu país. Num mundo cada vez mais evoluído e ao mesmo tempo envelhecido, há uma maior prevalência de doenças crónicas e degenerativas, que exigem tratamentos mais avançados pois já não respondem aos tratamentos

convencionais. O custo dos tratamentos com ATMPs e os preços mais aliciantes em clínicas de outros países são fatores preponderantes que incentivam as pessoas a procurar a redução dos custos com a sua saúde. Além disto, o facto de a legislação ser mais permissiva ou mesmo não aplicada noutros países facilita o acesso a tratamentos médicos a que de outra forma não teriam acesso, sendo este um ponto fulcral no fenómeno do turismo médico.^{46,47}

Perante todas estas discrepâncias na interpretação da lei entre Estados-Membros, e tendo em conta o seu impacto na área das terapias avançadas, indústrias, instituições universitárias e PME's defendem uma harmonização da Isenção Hospitalar, de forma a ter controlo sobre este fenómeno.⁴⁵

6. Risk-Based Approach no Desenvolvimento de ATMPs

A classe dos ATMPs compreende um grupo heterogéneo de produtos que diferem dos demais nos riscos associados ao seu manuseamento e administração a doentes.²³ Estas diferenças conferem-lhes dificuldades acrescidas no que toca a avaliação da sua segurança e perfil de risco, retardando a sua aprovação. Apesar disto, é de extrema importância que se adotem estratégias que promovam o equilíbrio entre um desenvolvimento sustentado e o acesso destas terapias a quem delas necessita.

Posto isto, o CAT publicou uma *guideline* que aborda a estratégia baseada no risco, uma estratégia que determina a extensão de dados de qualidade, dados clínicos e não-clínicos que devem ser incluídos nos pedidos de AIM.

O método utilizado nesta estratégia é denominado de *Risk Profiling* e permite uma integração sistemática de toda a informação disponível sobre riscos e fatores de risco, de forma a obter o perfil de cada risco individualizado associado a um ATMP específico. Este método é composto por quatro passos:

1. Identificação de riscos associados com o uso clínico de ATMPs – Deve começar o mais cedo possível durante o desenvolvimento e pode ter como suporte dados já publicados. Como exemplo de riscos temos: imunogenicidade indesejada, formação de tumores ou transmissão de doenças;
2. Identificação de fatores de risco que contribuem para cada risco – Estes fatores de risco podem estar associados com a natureza ou composição do produto, processo de fabrico ou aspetos clínicos/não-clínicos. A identificação destes fatores de risco deve começar nos *starting materials*, seguindo durante o desenvolvimento do produto e também durante os ensaios clínicos. Como exemplo de fatores de risco temos: origem

de células ou tecidos, capacidade de proliferação e diferenciação das células, capacidade de as células desencadearem uma resposta imune, capacidade de integração do vetor, entre outros;

3. Construção de uma tabela bidimensional – De forma a avaliar a contribuição de cada fator de risco para um dos riscos identificados, constrói-se uma tabela de dupla entrada, onde se colocam os riscos nas colunas e os fatores de risco nas linhas. Esta tabela permite uma identificação sistemática das relações entre risco – fator de risco. Para cada uma destas combinações deve ser fornecida a descrição científica da relação, estudos que a comprovam ou a justificação para a ausência de estudos e a localização destes estudos no CTD;
4. Texto narrativo descrevendo as combinações identificadas e qual a sua relevância no uso do ATMP em questão – Aqui volta a ser referida a relação causal entre risco – fator de risco, os estudos realizados para determinar o impacto dos fatores de risco e, por fim, uma conclusão onde se determina se toda a informação recolhida é considerada adequada para suportar um pedido de AIM.⁴⁸

Um estudo realizado em 2013 revelou que a estratégia baseada no risco foi utilizada para justificar 75% dos desvios aos requisitos padrão aquando de pedidos de aconselhamento científico. Esta percentagem parece indicar que as entidades que requerem aconselhamento científico tendem a arriscar na análise que fazem e vêm nesta metodologia uma oportunidade para se desviar dos requisitos regulamentares. Do total dos pedidos, 40% foi aceite pelo CHMP e em 35% das propostas o CHMP pediu informação adicional de forma a rever a situação. Isto acaba por revelar abertura por parte das entidades reguladores para uma abordagem mais crítica ao percurso do desenvolvimento de ATMPs.⁴⁹

7. Fatores *Developer-Related*

Como já referido anteriormente, o desenvolvimento de ATMPs está muito sustentado em empresas que pouco ou nada têm a ver com as grandes companhias farmacêuticas. São neste caso as PMEs e, sobretudo, Universidades e Hospitais os maiores impulsionadores desta área, aliando os centros de investigação de excelência que possuem à grande proximidade do doente, fator fulcral neste tipo de terapias.⁵⁰ Apesar disto, estas instituições carecem de experiência noutras áreas importantes, possuindo várias lacunas a nível de requisitos regulamentares, o que dificulta a recolha de informação necessária a um pedido de AIM centralizado.

Outro desafio que se põe é o da medição do *outcome* clínico a longo prazo, pois exige a realização de ensaios clínicos extensos, que acabam por se tornar um encargo financeiro muito elevado para as entidades que estão a desenvolver os produtos. O mais provável é que estas entidades não tenham ainda nenhum produto no mercado que forneça algum retorno financeiro e que poderia ajudar a custear o desenvolvimento e investigação, trabalhando, por isso, com recursos financeiros e humanos muito limitados.

Num estudo que pretendia analisar as tendências de ensaios clínicos entre 2009 e 2015, identificaram-se 487 ensaios clínicos distintos submetidos. Destes 487 ensaios, 223 estavam relacionados com CTMPs, 144 com TEPs e 120 com GTMPs. A maioria destes ensaios clínicos (62%) era promovida por organizações em fins lucrativos como organizações de caridade e universidades e apenas 38% estava a cargo de entidades comerciais, a maioria PME e companhias farmacêuticas de pequena dimensão. A indicação mais predominante de entre os produtos testados era a oncológica (tumores sólidos), seguido de doenças musculoesqueléticas e cardiovasculares. Estes resultados suportam a tese de que a grande maioria das entidades a desenvolver ATMPs na Europa são instituições académicas, fundações, PMEs e pequenas companhias, entidades essas com recursos bastante limitados, tanto a nível financeiro como na capacidade de aplicação de procedimentos regulamentares.⁵⁰

8. Conclusão

Os Medicamentos de Terapia Avançada encontram-se no topo dos produtos mais inovadores, complexos e promissores da área da saúde. Uma década passou desde que a regulação a estes medicamentos surgiu de forma mais acentuada, obrigando as entidades que os desenvolvem a terem em conta as regras impostas pela EMA de forma a obterem uma Autorização de Introdução no Mercado, obrigatoriamente por procedimento centralizado.²⁴

O Regulamento n.º 1394/2007/EC foi o principal mecanismo de regulação que veio servir para harmonizar os aspetos mais importantes das terapias avançadas na União Europeia. Desde a criação do Comité das Terapias Avançadas, à introdução do conceito de TEP, este regulamento supriu muitas das lacunas regulamentares até aí existentes. Não obstante, embora a EMA e a Comissão Europeia tenham feito um grande esforço na publicação de *guidelines* que auxiliem os investigadores, há ainda muito caminho a ser percorrido. A título de exemplo, o artigo da exceção de isenção hospitalar está pouco criterioso, deixando bastante espaço para interpretação, sobretudo tendo em conta que grande parte do processo está sob alçada de cada Estado-Membro. Esta falta de objetividade conduz, inevitavelmente, a uma

heterogeneidade indesejável onde, por vezes, as restrições variam de país para país, favorecendo o fenómeno de turismo hospitalar.

Uma série de incentivos de forma a favorecer o desenvolvimento e aprovação de um maior número de ATMPs, tais como recomendação científica auxiliando na classificação correta de terapias avançadas, redução de taxas tanto a nível de aconselhamento científico como nos pedidos de AIM e certificação de dados sobre a qualidade e de dados não-clínicos, foram levados a cabo pela EMA. Uma vez que, como já referido, a maioria das entidades que responsáveis pelo desenvolvimento de ATMPs corresponde a PME's ou instituições académicas com recursos humanos e financeiros reduzidos, este tipo de incentivos são de extrema importância, pois permitem uma maior margem de manobra, facilitando o cumprimento dos requisitos legais impostos.

Outro ponto fulcral presente no Regulamento n.º 1394/2007/EC foi o estabelecimento de requisitos pós-AIM, como o acompanhamento da eficácia clínica e de reações adversas, a rastreabilidade de produtos e matérias-primas e a criação, quando necessário, de um plano de gestão de risco. Se o pré-AIM é uma etapa importante, o pós-AIM, derivado da singularidade e especificidades destes produtos, torna-se numa etapa extremamente relevante, sobretudo tendo em conta que esta é uma área recente e por vezes com pouca informação.

Embora o trabalho esteja a ser bem feito e os esforços e incentivos favoreçam o desenvolvimento destes produtos, apenas um número reduzido de ATMPs conseguiu obter AIM na União Europeia, sendo que dos produtos aprovados houve quatro que tiveram a sua AIM retirada pelos titulares devido a motivos comerciais. Ainda assim, esta é uma situação que pode ser invertida nos próximos anos. O número de ATMPs que se encontram em ensaios clínicos de fase II e III é bastante elevado, o que se espera vir a traduzir no aumento do número de produtos aprovados e a entrar no mercado. É importante que as empresas que tanto investem no desenvolvimento destes produtos consigam ter retorno financeiro que permita o reinvestimento do capital na investigação e desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

Concluindo, a área dos ATMPs é uma excelente oportunidade para os próprios farmacêuticos, sobretudo a nível hospitalar e académico. Todo o processo de investigação de ATMPs providenciará oportunidades para o desenvolvimento da farmácia hospitalar, controlo de qualidade de produtos e favorecer a especialização de novos farmacêuticos na área regulamentar das terapias avançadas, bastante distinta das terapias convencionais. Deste modo, o farmacêutico é o profissional que se apresenta com o maior número de competências, fornecendo a oportunidade de serem responsáveis pela seleção, utilização e gestão destes produtos em ambiente hospitalar.⁵¹

9. Bibliografia

1. SALMIKANGAS, P., SCHUESSLER-LENZ, M., RUIZ, S., CELIS, P., REISCHL, I., MENEZES-FERREIRA, M., FLORY, E., FERRY, N. – **Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective.** Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products. 871 (2015) 103–130.
2. SMITH, M.D., BRUNE, J.C., WILDEMANN, B., PRUSS, A. – **Whither advanced therapy medicinal products?** Transfus. Med. Hemotherapy. 40, 6 (2013) 449-452.
3. FLORY, E., REINHARDT, J. – **European regulatory tools for advanced therapy medicinal products.** Transfus. Med. Hemotherapy. 40, 6 (2013) 409–412.
4. EUR-LEX – **Regulamento (CE) n° 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007.** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=C ELEX:32007R1394&from=PL>
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Committee for Advanced Therapies (CAT).** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Committee for Advanced Therapies (CAT) - Rules of Procedure.** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/committee-advanced-therapies-rules-procedure_en.pdf
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **CAT members.** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/cat/members>
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Advanced therapy classification.** [Acedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification>
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf

10. EUR-LEX – **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001.** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex:32001L0083>
11. EUR-LEX – **Diretiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de junho de 1993, relativa aos dispositivos médicos.** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31993L0042>
12. EUR-LEX – **Diretiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de junho de 1990, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos dispositivos medicinais implantáveis ativos.** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31990L0385>
13. EUR-LEX – **Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004.** [Acedido a 3 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726>
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007.** [Acedido a 4 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products.** [Acedido a 4 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products>
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products – Draft.** [Acedido a 4 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf
17. ABOU-EL-ENEIN, M., ELSANHOURY, A., REINKE, P. – **Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market.** Cell Stem Cell. 19, 3 (2016) 293–297.

18. COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES (CAT). – **Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them.** Nat. Rev. Drug Discov. 9, 3 (2010) 195–201.
19. DETELA, G., LODGE, A. – **EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation.** Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 13 (2019) 205–232.
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products.** [Acedido a 6 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>
21. FIRGENS, M. – **HOSPITAL EXEMPTION FOR ATMPs: PERSPECTIVES & REGULATORY TRENDS UNDER DISCUSSION.** (2017). [Acedido a 6 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.biopharma-excellence.com/news/2017/9/7/hospital-exemption-for-atmps-perspectives-regulatory-trends-under-discussion>
22. ALLIANCE for Regenerative Medicine – **Position on Hospital Exemption.** [Acedido a 7 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://alliancerm.org/sites/default/files/ARM_position_on_HE_final.pdf
23. LURIA, X., SCHMIDT, B.R. – **Handbook about Regulatory Guidelines and Procedures for the Preclinical and Clinical Stages of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs).** [Acedido a 7 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://p-bio.org/wp-content/uploads/2016/06/ATMP-Handbook-Drug-Development-and-Regulation-Bioreg-Project.pdf>
24. VAN WILDER, P. – **Advanced therapy medicinal products and exemptions to the Regulation 1394/2007: How confident can we be? An exploratory analysis.** Front. Pharmacol. 3 (2012) 1–12.
25. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020 – Working together to improve health.** [Acedido a 8 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eu-medicines-agencies-network-strategy-2020-working-together-improve-health_en.pdf

26. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **CAT work plan 2019**. [Acedido a 8 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/committee-advanced-therapies-cat-work-program-me-2019_en.pdf
27. Alliance for Regenerative Medicine – **Getting Ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe**. (2019). [Acedido a 9 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-Market-Access-Report-FINAL.pdf>
28. YU, T. T. L., GUPTA, P., RONFARD, V., VERTÈS, A. A., BAYON, Y. – **Recent Progress in European Advanced Therapy Medicinal Products and Beyond**. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 6, 130 (2018) 1–8.
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Imlygic**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imlygic-epar-summary-public_pt.pdf
30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Strimvelis**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public_pt.pdf
31. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Kymriah**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_pt.pdf
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Yescarta**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pt.pdf
33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Luxturna**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pt.pdf
34. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Provenge**. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/provenge-epar-summary-public_pt.pdf

35. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Zalmoxis.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zalmoxis-epar-summary-public_pt.pdf
36. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Holoclar.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_pt.pdf
37. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Spherox.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spherox-epar-summary-public_pt.pdf
38. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Raligize: Withdrawal of the marketing authorisation application.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/raligize>
39. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Oranera: Withdrawal of the marketing authorisation application.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/oranera>
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Hyalograft C autograft: Withdrawal of the marketing authorisation application.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/hyalograft-c-autograft>
41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **O sistema regulador europeu de medicamentos – Uma abordagem coerente à regulação de medicamentos da União Europeia.** [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_pt.pdf
42. ANCANS, J. – **Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development.** 3, 253 (2012) 1–8.
43. GOVERNMENT OF UK – **GUIDANCE ON THE UK'S ARRANGEMENTS UNDER THE HOSPITAL EXEMPTION SCHEME.** [Acedido a 11 de agosto de

- 2019]. Disponível na internet: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/397738/Guidance_on_the_UK_s_arrangements_under_the_hospital_exemption_scheme.pdf
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria nº 138/2014 de 7 de julho de 2014**. [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://dre.pt/application/conteudo/25345653>
45. VIVES, J., CARMONA, G. – **Guide to cell therapy GxP** (2016) (pp. 32–40). Amsterdam: Elsevier.
46. GUNTER, K. C., CAPLAN, A. L., MASON, C., SALZMAN, R., JANSSEN, W. E., NICHOLS, K., BOUZAS, L. F., LANZA, F., LEVINE, B. L., RASKO, J. E. J., SHIMOSAKA, A., HORWITZ, E. – **Cell therapy medical tourism: Time for action**. *Cytotherapy*. 12, 8 (2010) 965–968.
47. BÉLAND, D., ZARZECZNY, A. – **Medical tourism and national health care systems: na institutionalist research agenda**. *Global Health*. 14 (2018) 1–7.
48. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products**. [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
49. KOOIJMAN, M., VAN MEER, P. J., GISPEN-DE WIED, C. C., MOORS, E. H., HEKKERT, M. P., SCHELLEKENS, H. – **The risk-based approach to ATMP development – generally accepted by regulators but infrequently used by companies**. *Regul Toxicol Pharmacol*. 67, 2 (2013) 221–225.
50. Boráň, T., MENEZES-FERREIRA, M., REISHCHL, I., CELIS, P., FERRY, N., GANSBACHER, B., KRAFFT, H., LIPUCCI DI PAOLA, M., SLADOWSKI, D., SALMIKANGAS, P. – **Clinical Development and Commercialization of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union: How Are the Product Pipeline and Regulatory Framework Evolving?** *Hum Gene Ther Clin Dev*. 28, 3 (2017) 126–135.
51. NHS. – **The Role of Pharmacy in the Successful Delivery of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) – Information for Chief Pharmacists**. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://atmpmanufacture.org/wp-content/uploads/2017/03/ATMP-VI-Advice-for-Chief-Pharmacists.pdf>

Anexo

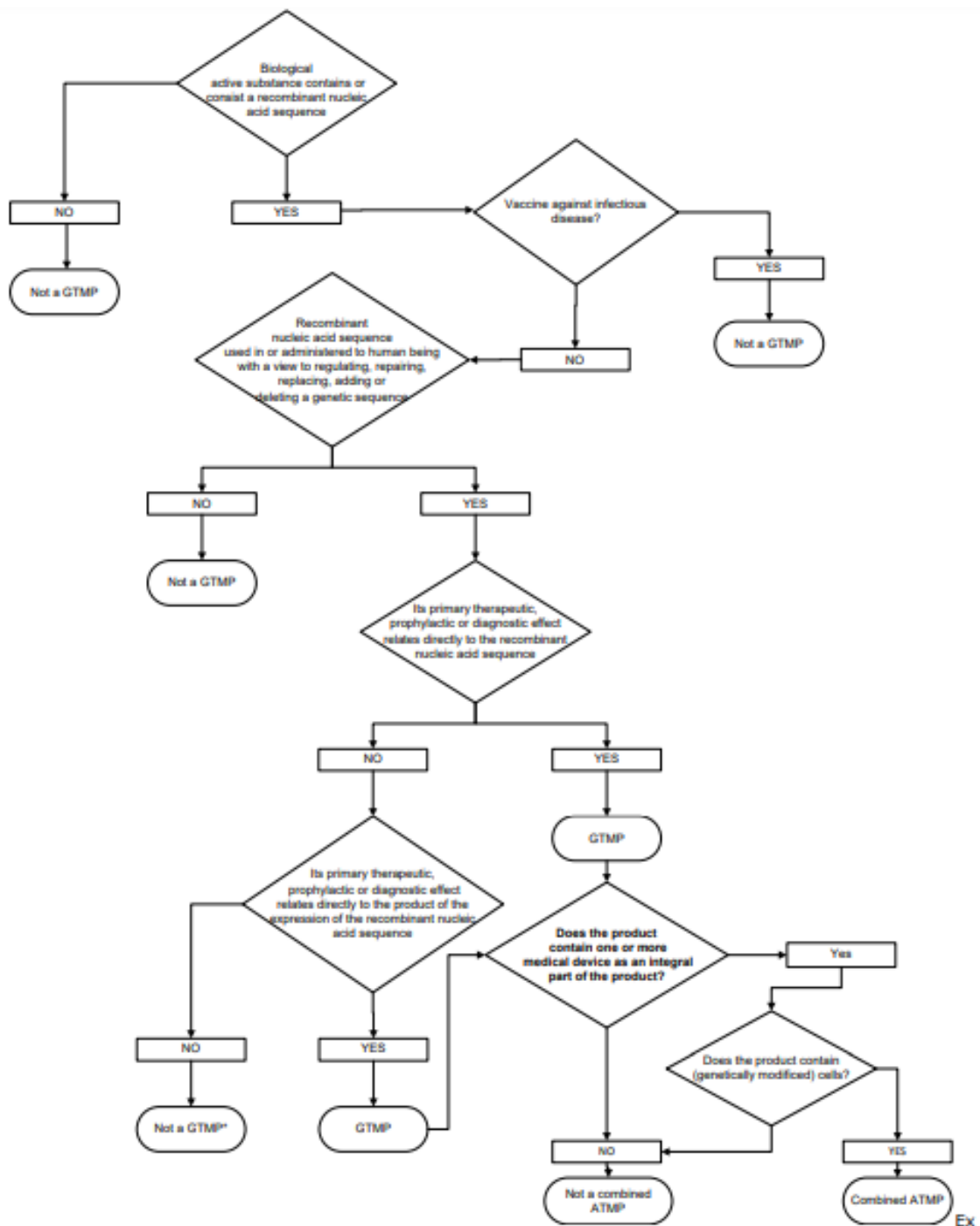


Figura I: Árvore de decisão para GTMP.⁹

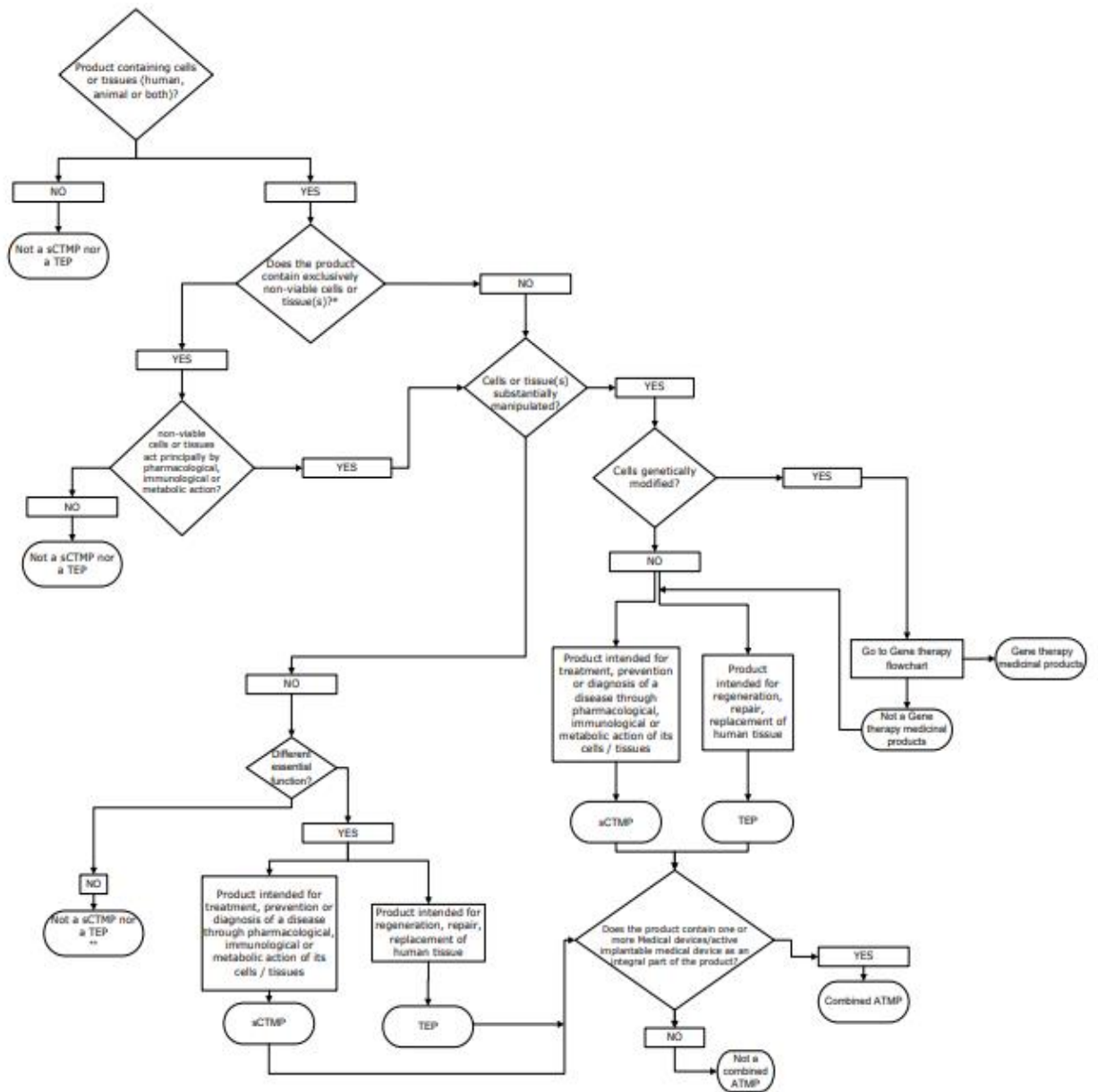


Figura 2: Árvore de decisão para CTMP e TEP.⁹