

guia

das boas práticas

regulamentares



Esta versão do Guia foi elaborada pelos seguintes Especialistas em Registos e Regulamentação Farmacêutica, como líderes de capítulos:

Ana Paula Amorim

Ana Paula Silva

Antonieta Lucas

António Paulo Melo Gouveia

Dina Caldeira

Fernanda Aleixo (também coordenadora do grupo de trabalho)

Graça Freire

Isabel Abreu

José Aranda da Silva

Telma Costa

Teresa Carvalho

E com a colaboração externa de:

Marília de Noronha

Rui dos Santos Ivo

ÍNDICE

Notas dos Autores	9
 <i>CAPÍTULO 1</i>	
Introdução	1/1
 <i>CAPÍTULO 2</i>	
Enquadramento Legal	2/1
 <i>CAPÍTULO 3</i>	
Objectivos e Âmbito de Aplicação.....	3/1
 <i>CAPÍTULO 4</i>	
Actividade de Registos e de Regulamentação Farmacêutica.....	4/1
4.1. <i>Intervenção ou participação do FACR</i>	4/1
4.2. <i>Organização e gestão do departamento</i>	4/1
4.3. <i>Cooperação e articulação com outros departamentos</i>	4/2
4.4. <i>Planeamento e estratégia regulamentar</i>	4/3
4.5. <i>Estudos e ensaios clínicos</i>	4/4
 <i>CAPÍTULO 5</i>	
Processo ou dossiê da AIM	5/1
5.1. <i>Aspectos gerais</i>	5/1
5.2. <i>Documentação do medicamento</i>	5/2
 <i>CAPÍTULO 6</i>	
Procedimentos de AIM.....	6/1
6.1. <i>Autorização de introdução no mercado</i>	6/1
6.1.1. <i>Autorização Nacional</i>	6/1
6.1.2. <i>Autorização Comunitária</i>	6/1

6.2. Procedimentos de autorização de introdução no mercado	6/2
6.2.1. Procedimento Centralizado	6/2
6.2.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo	6/2
6.2.3. Procedimentos nacionais independentes	6/3
6.3. Tipos de pedidos	6/4
6.4. Formato do pedido de AIM.....	6/4

CAPÍTULO 7

Manutenção da AIM	7/1
7.1. Alterações aos termos da AIM.....	7/1
7.2. Alterações de valor equivalente a uma nova AIM (extensões de linha)	7/2
7.2.1. Procedimento nacional ou de reconhecimento mútuo	7/2
7.2.2. Procedimento centralizado	7/3
7.3. Renovações	7/3

CAPÍTULO 8

Sistemas de informação.....	8/1
8.1. Introdução.....	8/1
8.2. Definições	8/1
8.3. Papel do Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares	8/1
8.4. Princípios gerais e requisitos a verificar pelo FACR	8/2
8.5. Formação e treino do FACR.....	8/2
8.6. Actuação do FACR na interacção entre a empresa e a autoridade reguladora.....	8/2
8.7. Intervenção na informação, aconselhamento e apoio ao utente	8/3

CAPÍTULO 9

Sistema de Arquivo	9/1
9.1. Definição de arquivo.....	9/1
9.2. Documentação de arquivo obrigatório.....	9/1

CAPÍTULO 10

Vigilância	10/1
10.1. Introdução	10/1
10.2. Responsabilidades	10/1
10.2.1. Responsabilidades do titular da AIM do Medicamento e do fabricante do dispositivo médico ..	10/1
10.2.2. Responsabilidades do Responsável de Vigilância.....	10/2
10.3. Organização e pessoal	10/3
10.4. Formação.....	10/3
10.5. Procedimentos Operativos Padrão (SOP).....	10/3
10.6. Gestão da notificação de suspeitas de experiências adversas.....	10/4
10.7. Gestão de dados	10/4

10.8. <i>Notificação imediata de experiências adversas</i>	10/5
10.9. <i>Relatórios periódicos de segurança</i>	10/5
10.10. <i>Estudos de segurança pós-comercialização</i>	10/5
10.11. <i>Arquivo</i>	10/5
10.12. <i>Auditoria</i>	10/6

CAPÍTULO 11

Comparticipações e avaliação económica	11/1
11.1. <i>Introdução</i>	11/1
11.2. <i>Constituição da equipa</i>	11/1
11.3. <i>Porquê a necessidade de participação?</i>	11/1
11.4. <i>Porquê a necessidade de avaliação económica?</i>	11/1
11.5. <i>Estrutura e conteúdo deste capítulo</i>	11/2
<i>Secção 1: Medicamentos com novas substâncias activas</i>	11/2
<i>Secção 2: Medicamentos cópia</i>	11/5
<i>Secção 3: Medicamentos genéricos</i>	11/5
<i>Secção 4: Novas formas farmacêuticas / novas dosagens / novas apresentações</i>	11/6
<i>Secção 5: Medicamentos contendo associações de substâncias activas já participadas</i>	11/6
<i>Secção 6: Medicamentos contendo associações de substâncias activas ainda não participadas isoladamente</i>	11/7
<i>Secção 7: Reavaliação de participações</i>	11/7
<i>Secção 8: Preço de referência</i>	11/7

CAPÍTULO 12

Gestão de crise.....	12/1
12.1. <i>Introdução</i>	12/1
12.1.1. <i>Definições</i>	12/1
12.2. <i>Objectivos</i>	12/1
12.3. <i>Elementos necessários para a gestão de crise</i>	12/2
12.3.1. <i>Identificação e treino da equipa de crise</i>	12/2
12.3.2. <i>Definir e implementar um plano de acção</i>	12/4
12.3.3. <i>Infra-estrutura de comunicações</i>	12/4
12.3.4. <i>Comunicação e informação</i>	12/5
12.4. <i>Treino da equipa de crise</i>	12/5
12.5. <i>Manual de crise</i>	12/6
12.6. <i>Log Book</i>	12/6
12.7. <i>Avaliação pós-crise</i>	12/6

CAPÍTULO 13

Publicidade	13/1
13.1. <i>Definição</i>	13/1
13.2. <i>Papel do FACR na Publicidade</i>	13/1

CAPÍTULO 14

Exportação, importação e autorização de utilização especial de medicamentos (AUE).....	14/1
14.1. <i>Introdução</i>	14/1
14.2. <i>Pedidos de exportação</i>	14/1
14.3. <i>Pedidos de importação</i>	14/2
14.4. <i>Pedidos de AUE pelas instituições com autorização de aquisição directa de medicamentos</i>	14/3
14.5. <i>Pedidos de AUE destinados exclusivamente a investigação e ensaios clínicos</i>	14/4
14.6. <i>Sistema de controlo das AUE</i>	14/4
14.7. <i>Conselhos práticos para o FACR e articulação com a entidade reguladora</i>	14/4

CAPÍTULO 15

Submissão electrónica de informação regulamentar	15/1
<i>Introdução</i>	15/1
PARTE I: <i>Submissão electrónica de dados regulamentares: considerações gerais</i>	15/5
I.15.1. <i>Âmbito da submissão electrónica</i>	15/5
I.15.1.1. <i>Tipo de produto</i>	15/5
I.15.1.2. <i>Tipo de submissão</i>	15/6
I.15.1.3. <i>Formato de submissão</i>	15/6
I.15.2. <i>Suporte de papel versus suporte electrónico</i>	15/6
I.15.3. <i>Hardware</i>	15/7
I.15.4. <i>Formatos de ficheiro a utilizar na preparação da documentação</i>	15/7
I.15.4.1. <i>Disposições gerais</i>	15/7
I.15.4.2. <i>«Portable document format» (PDF)</i>	15/8
I.15.4.3. <i>“eXtensible Mark-up Language” (XML)</i>	15/8
I.15.4.4. <i>Outros formatos</i>	15/9
I.15.5. <i>Segurança</i>	15/9
I.15.5.1. <i>Protecção de dados através de password</i>	15/10
I.15.5.2. <i>Protecção de vírus</i>	15/10
I.15.5.3. <i>Assinaturas electrónicas</i>	15/10
I.15.6. <i>Recusa de recepção de submissões electrónicas</i>	15/11
I.15.7. <i>Procedimento para o envio de informação electrónica</i>	15/11
I.15.7.1. <i>Procedimento para pedido antecipado de número do processo</i>	15/11
I.15.7.2. <i>Entrega presencial por marcação prévia / entrega por envio</i>	15/11
I.15.7.3. <i>Preparação, acondicionamento e identificação do material electrónico</i>	15/12
I.15.7.4. <i>O requerimento ou folha de rosto</i>	15/12
I.15.7.4.1. <i>No caso de uma nova Submissão</i>	15/12
I.15.7.4.2. <i>No caso de Submissões subsequentes relacionadas com determinado produto</i>	15/13
I.15.7.5. <i>Breve descrição da arquitectura da submissão electrónica</i>	15/13
I.15.7.6. <i>Tipos de suporte electrónico que podem ser utilizados</i>	15/13
I.15.7.7. <i>Cópias de arquivo e cópias de trabalho</i>	15/13
I.15.7.8. <i>Esclarecimento de dúvidas e questões</i>	15/13
I.15.7.9. <i>Avaliação por parte das autoridades</i>	15/14
PARTE II: <i>Como construir e submeter por via electrónica um eDossiê</i>	15/14
II.15.1. <i>Informações gerais</i>	15/14
II.15.1.1. <i>Especificações eCTD</i>	15/15
II.15.1.2. <i>Informação regional: Módulo 1 do CTD</i>	15/15
II.15.1.3. <i>O template eCTD</i>	15/15
II.15.2. <i>Como gerar um ficheiro em formato PDF?</i>	15/16

II.15.2.1. Criação do modelo do documento	15/16
II.15.2.2. A edição do documento	15/17
II.15.2.3. A transformação para PDF	15/19
PARTE III: Requisitos específicos para diferentes tipos de submissão electrónica	15/20
III.15.1. Novas submissões de AIM	15/20
III.15.1.1. Combinação de CTD e XML / PDF	15/20
III.15.1.2. Combinação CTD e só PDF	15/21
III.15.2. Resposta a ofícios	15/21
III.15.3. Alterações	15/21
III.15.4. Farmacovigilância	15/22
III.15.5. Nota final	15/22

CAPÍTULO 16

Dispositivos médicos.....	16/1
16.1. Introdução	16/1
16.2. Enquadramento regulamentar	16/3
16.3. Âmbito de aplicação em ambiente clínico.....	16/3
16.4. Colocação no mercado e entrada em serviço	16/4
16.5. Marcação CE	16/4
16.6. Definições	16/5
16.6.1. Gerais	16/5
16.6.2. Definições relativas às regras de classificação	16/6
16.7. Classificação dos dispositivos médicos	16/7
16.7.1. Objecto e filosofia de classificação dos dispositivos médicos	16/7
16.8. Demarcação entre as directivas de dispositivos médicos e as directivas de outros produtos.....	16/8
16.8.1. Critérios de demarcação	16/9
16.8.2. Directivas envolvidas	16/9
16.9. Avaliação da Conformidade	16/10
16.9.1. Módulos de avaliação de conformidade	16/11
16.9.2. Correspondência entre os módulos da decisão do Conselho 93/465/CEE e os anexos das directivas	16/11
16.9.3. Entidades que intervêm na avaliação da conformidade	16/12
16.9.4. Procedimentos de avaliação em que é requerida a intervenção do organismo notificado	16/13
16.9.5. Procedimentos de avaliação da conformidade	16/13
16.9.6. Procedimentos de avaliação especiais	16/14
16.9.7. Pedido de avaliação da conformidade para a aposição de marcação CE	16/14
16.9.7.1. Dispositivos de médio e alto risco.....	16/15
16.9.8. Avaliação dos dispositivos de baixo risco.....	16/16
16.9.8.1. Para os dispositivos de baixo risco	16/16
16.9.9. Avaliação dos dispositivos destinados a fins medicinais específicos	16/16
16.9.9.1. Para os dispositivos médicos feitos por medida, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações.....	16/17
16.9.9.2. Para os dispositivos médicos para Investigação Clínica, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações.....	16/17
16.9.9.3. Para os dispositivos para avaliação do comportamento funcional, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações.....	16/17
16.9.9.4. Procedimento particular para os sistemas e conjuntos de dispositivos para intervenções (Directiva 93/42/CEE).....	16/18

16.10. <i>Papel do fabricante</i>	16/18
16.10.1. <i>Responsabilidades do fabricante</i>	16/19
16.11. <i>Papel da autoridade competente</i>	16/20
16.11.1. <i>Responsabilidades da autoridade competente</i>	16/20
16.12. <i>Papel do organismo notificado</i>	16/21
16.12.1. <i>Responsabilidades do organismo notificado</i>	16/22
16.13. <i>Aquisição de dispositivos médicos</i>	16/22
16.14. <i>Vigilância</i>	16/24
16.14.1. <i>Sistema de notificação</i>	16/24
16.14.1.1. <i>Comunicação de um evento adverso</i>	16/24
16.14.1.2. <i>Uso indevido</i>	16/25
16.14.1.3. <i>Fonte</i>	16/25
16.14.1.4. <i>Gestão dos eventos adversos por parte dos distribuidores e fabricantes</i>	16/26
16.14.1.4.1. <i>Acesso ao dispositivo suspeito de estar relacionado com o evento adverso</i>	16/26
16.14.1.4.2. <i>Notificação à autoridade competente</i>	16/26
16.14.2. <i>Recolha de dispositivos médicos</i>	16/27
16.14.2.1. <i>Gestão dos processos de recolha por parte dos distribuidores e fabricantes</i>	16/27
16.14.3. <i>Notificação de dispositivos médicos</i>	16/28
16.14.4. <i>O papel do FACR na coordenação da tradução e aprovação de textos</i>	16/29
16.14.5. <i>Boas Práticas de Armazenagem</i>	16/29

CAPÍTULO 17

Qualidade Regulamentar e Conclusões	17/1
Anexo I – <i>Procedimentos Operativos Padrão</i>	1
Anexo II – <i>Sugestões de capítulos a desenvolver no futuro</i>	1

NOTAS DOS AUTORES

1. Reunimos, SEMPRE, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que graciosamente nos cedeu uma sala por mês, para todas as reuniões ao longo de cerca dois anos. Um agradecimento especial ao seu Conselho Directivo.
2. A Dra. Marília de Noronha foi a nossa ligação do lado do INFARMED, que validou e completou a maioria dos capítulos.
3. O Dr. Rui dos Santos Ivo colaborou connosco antes de ocupar a posição de Presidente do Conselho de Administração do INFARMED.
4. Considerámos como “ponto de corte”, em termos de legislação, Dezembro de 2003.
5. Acordámos terminar o documento em Março, para ser publicamente apresentado em Junho de 2004.
6. Adoptámos um modelo para uniformizar os capítulos.

Março de 2004

Capítulo 1

Introdução



1. INTRODUÇÃO

J. A. ARANDA DA SILVA

O desenvolvimento de programas na área da qualidade é um objectivo estratégico dos farmacêuticos portugueses que tem sido concretizado através das acções desenvolvidas pelo Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, da implantação dos sistemas de gestão da qualidade para as Farmácias Portuguesas e do sistema de gestão da qualidade para os Laboratórios de Análises Clínicas.

A actuação em matéria de qualidade deverá ter uma abordagem transversal conducente à permuta de experiências entre as diversas áreas de actividade farmacêutica.

A Ordem dos Farmacêuticos publicou nos últimos anos as Boas Práticas de Farmácia, as Boas Práticas do Laboratório Clínico e as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.

Através de legislação oficial da iniciativa das autoridades reguladoras do medicamento estão publicadas Boas Práticas de Fabrico e Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos.

Para os farmacêuticos, o desenvolvimento de iniciativas na área da qualidade é fundamental para a crescente afirmação da excelência do nosso exercício profissional no contexto da globalização da actividade económica e profissional.

Na **área regulamentar do medicamento** atingiu-se, nos últimos anos, um elevado grau de harmonização técnico-científica e de procedimentos, no espaço da União Europeia e no âmbito das denominadas Conferências Internacionais de Harmonização (ICH).

Os Farmacêuticos que desenvolvem a sua actividade na área regulamentar dos medicamento e outros produtos de saúde têm vindo a adquirir competências em áreas que vão para além dos procedimentos relacionados com as Autorizações de Introdução no Mercado. Competências na área da avaliação dos medicamentos visando a sua comparticipação pelas autoridades financiadoras, farmacovigilância / vigilância e ensaios clínicos, são hoje fundamentais para os farmacêuticos que trabalham na área regulamentar.

Por iniciativa do Colégio de Registos e Regulamentação Farmacêutica decidiu-se, com apoio da Direcção Nacional da Ordem, elaborar o presente **Guia das Boas Práticas Regulamentares**.

O documento agora divulgado resulta de um árduo trabalho de colegas com larga experiência na área regulamentar, quer a nível das empresas, quer a nível das autoridades reguladoras.

Em nome da Ordem dos Farmacêuticos agradecemos o trabalho dos colegas que durante cerca de dois anos elaboraram o presente Guia.

As **Boas Práticas Regulamentares** devem ser encaradas como recomendações a todos os colegas que trabalham nesta área profissional.

Não sendo um documento estático, tem de estar sujeito a permanente actualização, de forma a acompanhar dinamicamente a evolução da realidade profissional nesta área.



J.A. Aranda da Silva
Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos

Capítulo 2

Enquadramento Legal



2. ENQUADRAMENTO LEGAL

ANTÓNIO PAULO MELO GOUVEIA, RUI IVO, FERNANDA ALEIXO

Ao contrário do que sucede em outras áreas de intervenção do farmacêutico, o Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares não tem a sua actividade enquadrada por diplomas legais específicos (de que é exemplo a legislação que, a nível europeu, define as Boas Práticas de Fabrico).

No entanto, verifica-se que existem referências legislativas que de alguma forma presumem a actividade do FACR.

Assim, o Artº 4º-A do D.L. 72/91 de 8/2, na redacção dada pelo D.L. 272/95 de 23/10, prevê a necessidade de instruir um processo para obter uma autorização de introdução no mercado (AIM), o qual deve seguir regras específicas, igualmente alvo de disposições legais.

A natureza essencialmente técnica deste processo é consubstanciada em disposições legais específicas, que definem aspectos que vão desde o enquadramento do estatuto de dispensa ao conteúdo da documentação técnico-científica de um pedido de AIM, ou do Resumo de Características do Medicamento, Folheto Informativo, Rotulagem, etc.

Em quase todos os aspectos, estas disposições legais, quer ao nível nacional, quer na União Europeia, são alvo de publicações interpretativas, que de forma mais pormenorizada procuram definir metodologias de aplicação da legislação. Exemplo destas publicações são as “Instruções aos Requerentes”, publicadas pela Comissão Europeia. De notar que esta publicação tem uma base legal no nº 5 do artº 6º do Regulamento 2309/93, de 24/8 (“Em consulta com a Agência [Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos] os Estados Membros, e as partes interessadas, a Comissão [Europeia] deve elaborar instruções pormenorizadas sobre o modo como devem ser apresentados os pedidos de autorização”).

Temos pois que a legislação, e uma série de instruções emanadas pelas autoridades regulamentares, definem a instrução de processos de AIM como um conjunto de tarefas complexas, e de elevado cariz técnico específico. De facto, para além do desenvolvimento do medicamento propriamente dito, o enquadramento legislativo e regulamentar obriga ao desenvolvimento de procedimentos específicos para obter e manter a AIM, enquanto garante do medicamento junto de profissionais de saúde e doentes. É neste âmbito que se desenvolve a actividade do FACR.

A crescente complexidade da legislação e regulamentação da área do medicamento tem vindo a aumentar a importância da intervenção do FACR. Na mesma proporção aumenta a responsabilidade destes profissionais, razão pela qual há que definir modelos de actuação, que sirvam de base a um procedimento ético e tecnicamente correcto, e a um aumento da qualidade do trabalho desenvolvido. É da verificação desta necessidade que nasce o enquadramento das Boas Práticas Regulamentares.

Capítulo 3

Objectivos e Âmbito de Aplicação



3. OBJECTIVOS E ÂMBITO DE APLICAÇÃO

ANTÓNIO PAULO MELO GOUVEIA, RUI IVO, FERNANDA ALEIXO

Sem prejuízo das disposições legais em vigor, o objectivo deste **Guia de Boas Práticas Regulamentares** é coligir os princípios, regras e processos subjacentes à preparação e gestão dos processos necessários para a obtenção e manutenção de autorizações de introdução no mercado de medicamentos e obtenção da sua comparticipação, bem como referenciar os procedimentos regulamentares considerados óptimos, quer do ponto de vista da indústria, quer do ponto de vista das autoridades competentes nesta área.

Ao contrário do que acontece em outras áreas de actividade farmacêutica, onde já estão disponíveis Boas Práticas (de Fabrico, de Distribuição, de Laboratório, Clínicas, Hospitalares e de Farmácia), o Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares não possui ainda semelhante documento. Foi por isso considerada premente a elaboração deste Guia, pois a actividade da regulamentação farmacêutica, se bem que regida por vários diplomas legais, é cada vez mais complexa e abrangente. Pretende-se, assim, obter um documento que sirva de base, mesmo que elementar, aos princípios de rigor, qualidade, ética e deontologia por que o profissional em causa se deve reger, quer ao serviço da Indústria, quer do Estado.

De acordo com os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos (Decreto-Lei 288/2001 de 10 de Novembro), o acto farmacêutico regulamentar é claramente expresso, bem como as demais obrigações do farmacêutico, ao serviço da Indústria ou ao serviço do Estado. O artigo 77º define como acto farmacêutico, a *actividade de registo, fabrico e controlo dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos; a informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correcta utilização*, entre outras actividades. No artigo 85º dos Estatutos exige como dever do farmacêutico *o cumprimento e sua obrigação, relativamente às normas de boa fabricação, distribuição, de boas práticas laboratoriais, clínicas e de registo que assegurem a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e outros produtos de saúde*. No artigo 89º, dedicado aos farmacêuticos ao serviço do Estado, exige que sejam cumpridas as normas deontológicas do Estatuto, sem deixar de observar as obrigações próprias do cargo que desempenha e das correspondentes disposições específicas.

Procura-se, assim, focar os princípios gerais de actuação do Farmacêutico de Assuntos Regulamentares, o qual interage com muitos outros departamentos ou serviços, que dependem das suas informações para definirem as suas acções. Daí também a importância deste processo, que vem contribuir para a melhoria da qualidade numa área primordial do circuito do medicamento, com consequentes repercussões nas restantes, e com um impacto que se deseja significativo na concepção e utilização de bens primordiais em cuidados de saúde: o medicamento e o dispositivo médico.

Bibliografia

Estatutos da OF

Capítulo 4

Actividade de Registos e de Regulamentação Farmacêutica



4. ACTIVIDADE DE REGISTOS E DE REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA

APREFAR (TERESA CARVALHO, GRAÇA FREIRE, ANA PAULA NUNES, MARGARIDA MONTEZINHO)

4.1. INTERVENÇÃO OU PARTICIPAÇÃO DO FACR

A própria natureza dos assuntos regulamentares do medicamento e produtos de saúde coloca o Farmacêuticos de Assuntos Científicos Regulamentares (FACR) numa função de charneira na empresa farmacêutica.

De um modo geral, o FACR é responsável pelo planeamento e preparação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de novos medicamentos, verificação da conformidade com os requisitos legais de materiais de embalagem e promocionais, manutenção das AIM e aconselhamento regulamentar. Outras áreas como a Farmacovigilância, a área de preços e comparticipações e ainda outras, como sejam a Garantia de Qualidade, a Direcção Técnica da Actividade de Distribuição Grossista ou o treino interno, podem ser também da responsabilidade do FACR.

Cabe também ao Departamento de Assuntos Regulamentares a organização e manutenção do arquivo regulamentar da empresa, constituindo uma "Central de informação" dos medicamentos da companhia, dentro e fora da mesma.

Nos anos mais recentes e, na medida em que se observa uma cada vez maior complexidade, quer dos requisitos regulamentares, quer das actividades inerentes ao desenvolvimento de novos medicamentos, o papel do FACR dentro e fora da empresa tem vindo a alterar-se, abolindo-se a percepção antiquada destes profissionais como repositório e arquivo de informação sobre produtos.

Independentemente de exercer a sua actividade na indústria farmacêutica ou nas Autoridades Reguladoras, o FACR deve ser conhecedor profundo do ambiente regulamentar em que se insere, por forma a promover interacções e *feedback* de qualidade, constituindo uma mais-valia no sector do medicamento.

4.2. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DO DEPARTAMENTO

Numa empresa da indústria farmacêutica, a organização de um Departamento de Assuntos Regulamentares pode ser bastante variada e está directamente relacionada com a dimensão e actividade da empresa. Em Portugal, esta é uma actividade predominantemente exercida por farmacêuticos que assumem as funções técnicas e/ou de gestão inerentes ao funcionamento do Departamento.

O Departamento de Assuntos Regulamentares tem a seu cargo, entre outras tarefas, a elaboração, submissão dos pedidos de AIM de medicamentos, obtenção das respectivas AIM, bem como a sua manutenção ao longo do ciclo de vida do medicamento.

As várias actividades desenvolvidas pelo Departamento de Assuntos Regulamentares deverão ser alocadas em função das competências técnicas de cada elemento do Departamento. De um modo geral, aos farmacêuticos caberão as tarefas eminentemente técnicas referentes ao dossiê de registo do medicamento enquanto que, eventualmente, tarefas com carácter menos técnico possam ser desempenhadas por assistentes, como por exemplo a gestão dos materiais de embalagem e materiais promocionais.

Nas autoridades aplica-se o mesmo, ou seja, as tarefas técnicas são desempenhadas pelos técnicos superiores da Direcção de Medicamentos e Produtos de Saúde, cabendo ao pessoal administrativo a execução de outro tipo de trabalho, como por exemplo o encaminhamento dos dossiês para os avaliadores e o seu arquivo.

4.3. COOPERAÇÃO E ARTICULAÇÃO COM OUTROS DEPARTAMENTOS

Pelas tarefas que desempenha, o FACR está imediata e obrigatoriamente em contacto estreito com praticamente todas as áreas da empresa, desde o desenvolvimento à comercialização, passando pela promoção e acompanhamento do ciclo de vida de cada medicamento, gerindo todas as alterações que afectam as características aprovadas para o medicamento.

Na fase inicial de preparação e submissão às autoridades de um pedido de AIM, a interacção desenvolve-se essencialmente com os responsáveis pelo produto na Casa-mãe (no caso de empresas multinacionais).

No entanto, imediatamente após a submissão do pedido de AIM e por forma a antecipar eventuais questões ou pedidos de elementos por parte das Autoridades, é fundamental o acompanhamento muito próximo do desenrolar do processo de avaliação junto do gestor de processo da Autoridade.

Após deferimento da AIM, o FACR deve informar a Casa-mãe da concessão da AIM e, a nível local, todas as funções da empresa envolvidas na futura comercialização do medicamento, por exemplo, *Marketing*, Logística, Garantia de Qualidade e outras.

O processo de elaboração e aprovação do material de embalagem deverá ser iniciado numa fase o mais precoce possível, ainda durante o decorrer da avaliação do pedido de AIM, sendo crucial que após a obtenção do respectivo certificado, a verificação e correcção das provas seja um procedimento subsequente de desencadeamento imediato. Este processo pode envolver quer o contacto com um Departamento central de preparação de provas de embalagem quer com gráficas locais que assumam essa função. Só após aprovação das provas pelo FACR, a Logística poderá colocar as ordens de compra ou encomendas do produto.

Em paralelo, e quando aplicável, decorre o processo de pedido de preço e comparticipação para o medicamento. Esta função pode ou não fazer parte das funções do FACR. É crucial o fluxo de informação entre as funções envolvidas, incluindo o Departamento de *Marketing*, para otimizar o início de comercialização do medicamento. Dependendo das organizações e sua sistemática operativa, poderá ser relevante iniciar este processo, internamente, antes da obtenção da AIM, de forma a que as necessárias aprovações intra e intercompanhia, sejam obtidas atempadamente, permitindo a execução do pedido de PVP de imediato após obtenção do Certificado de AIM.

Após a colocação das encomendas e recepção de cada lote de medicamento, cabe à Garantia de Qualidade a sua libertação para o mercado, verificando a conformidade com as especificações aprovadas, mediante informação do FACR.

O FACR deve igualmente fazer parte do circuito interno existente em cada empresa para aprovação de materiais promocionais, cabendo-lhe assegurar o cumprimento dos requisitos legais de publicidade de medicamentos e a conformidade com a informação registada.

Na fase de manutenção da AIM, a interacção entre o FACR e as outras funções da empresa continua a ser crítica. No caso de alterações que afectem especificações do medicamento ou actualização de materiais de embalagem é fundamental a *interface* com a Garantia de Qualidade. No caso de se tratar de alterações decorrentes da contínua avaliação da segurança do medicamento após a sua colocação no mercado, o Departamento Médico, nomeadamente o responsável pela área da Farmacovigilância, será um interlocutor preferencial.

Um outro aspecto relevante é também a contínua informação ao *Marketing* sobre novos produtos e desenvolvimento de produtos já existentes.

4.4. PLANEAMENTO E ESTRATÉGIA REGULAMENTAR

A estratégia regulamentar tem como objectivo a comercialização do medicamento nos termos mais favoráveis ao seu posicionamento estratégico e comercial pré-definido, no mais curto espaço de tempo possível.

A estratégia regulamentar deverá assegurar a aprovação de um pedido de AIM para um determinado medicamento, instruído de harmonia com os actuais padrões de referência, que corresponda aos objectivos e expectativas da empresa (i.e., Resumo das Características do Medicamento (RCM) favorável, apresentações adequadas ao mercado e disponível o mais rapidamente possível).

O FACR assume por isso um papel relevante na definição da estratégia regulamentar do medicamento, desde a fase mais precoce de investigação e desenvolvimento da molécula, até à autorização e manutenção de introdução no mercado do medicamento.

■ *Estratégia regulamentar na fase mais precoce do desenvolvimento do medicamento*

O FACR deve informar sobre a legislação e normas actuais, bem como, requisitos regulamentares novos que venham a ser implementados, de forma a que os estudos pré-clínicos e clínicos para o novo medicamento satisfaçam as exigências impostas pelas autoridades reguladoras. O FACR deve enquadrar o novo medicamento na área farmacoterapêutica correcta, contribuindo para a selecção precoce dos comparadores a utilizar nos estudos clínicos e que são muitas vezes necessários para demonstrar a mais-valia farmacoeconómica indispensável à posterior obtenção da comparticipação.

■ *Seleccção criteriosa da documentação que integra o pedido de Autorização de Introdução no Mercado*

A apresentação de um dossiê de pedido de AIM instruído de forma insuficiente pode não só conduzir à sua invalidação, como também atrasar a avaliação pelas autoridades reguladoras com subsequente prejuízo para o prazo previsto para a colocação do medicamento no mercado e não cumprimento dos objectivos da empresa.

O FACR desempenha um papel preponderante na elaboração de toda a documentação a incluir no processo de AIM, assegurando que a informação a submeter às autoridades seja tão completa quanto possível e com uma apresentação que obedeça às normas estabelecidas.

O FACR contribui deste modo para a qualidade da documentação do dossiê de pedido de AIM. Um exemplo é a elaboração do RCM, documento determinante para o posicionamento competitivo do medicamento, que afecta não apenas a sua correcta utilização mas também o seu sucesso comercial.

■ *Definição do tipo de procedimento para obtenção da AIM*

O FACR intervém cada vez mais na definição dos procedimentos de pedido de AIM a adoptar, tendo em atenção a base legal do medicamento (biotecnologia, genérico ou outro), nos tempos para a sua submissão, tendo em conta o cumprimento da legislação e os prazos estabelecidos para a avaliação dos medicamentos, permitindo uma melhor e mais atempada planificação da estratégia da empresa.

■ *Estratégia de manutenção*

O FACR deve contribuir de forma permanente e contínua para a manutenção da AIM de um medicamento, tendo em conta as necessidades terapêuticas e o bem-estar dos utentes. O FACR deve aconselhar e avaliar a necessidade de existência de novas formas farmacêuticas, novos regimes posológicos, novas indicações terapêuticas, a realização de estudos de pós-comercialização, bem como o conhecimento preciso do período de validade da patente dos medicamentos.

No planeamento e estratégia regulamentar de um medicamento, o FACR deve inserir-se numa equipa multidisciplinar, em que as decisões tomadas são maioritariamente de índole corporativa, sendo deste modo fundamental um bom inter-relacionamento com os outros departamentos da empresa (médico, comercial, vendas, produção, entre outros), bem como manter um contacto próximo com as autoridades reguladoras que permita monitorizar a avaliação do medicamento, interagindo de forma transparente e objectiva.

4.5. ESTUDOS E ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios e estudos clínicos são “estudos sistemáticos com medicamentos a realizar em seres humanos, saudáveis ou doentes, com o objectivo de investigar ou verificar os efeitos e ou identificar qualquer efeito secundário dos medicamentos e ou estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo ou excreção, a fim de determinar a sua eficácia e segurança” (Decreto-Lei n.º 97/94, de 9 de Abril).

Nova definição de ensaio clínico: Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia.

A Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, da qual constam, designadamente, a nova definição de ensaio clínico e o reforço da protecção das populações vulneráveis, encontra-se em fase de transposição para o direito interno português. Se bem que ainda não transposta, é relevante realçar que o papel do FACR é aqui referido como o do profissional que deverá submeter toda a documentação da Agência Reguladora e ser o interlocutor de eleição com a Agência Reguladora.

No ordenamento jurídico nacional, os Decretos-Leis n.ºs 97/94, de 9 de Abril, e 97/95, de 10 de Maio, asseguram o direito à integridade física e moral dos sujeitos objecto da investigação.

Um outro documento relevante a considerar nesta área são as “Normas de Boa Prática Clínica”. Estas Normas, elaboradas à luz das Directivas 65/65/CEE e 75/318/ECE, contribuem para o estabelecimento de princípios para a normalização de uma boa prática clínica em ensaios com medicamentos em seres humanos dentro da União Europeia.

Com foi já referido, em Portugal, a condução de ensaios clínicos rege-se pelo Decreto-Lei n.º 97/94, de 9 de Abril. Este Decreto-Lei estabelece que a realização de um ensaio clínico carece de autorização prévia do(s) Órgão(s) de Administração do(s) estabelecimento(s) hospitalar(es) onde irão decorrer. Esta autorização é concedida mediante parecer favorável da respectiva Comissão de Ética, à qual o promotor, a pessoa/entidade responsável pela promoção e financiamento do ensaio clínico, submeteu a documentação relevante para avaliação do projecto, incluindo o protocolo do ensaio clínico.

A autorização para a realização do protocolo de cada centro envolvido no ensaio clínico deve ser comunicada pelo promotor ao INFARMED, sendo esta comunicação acompanhada de cópia do protocolo. Deverá igualmente ser submetido ao INFARMED o pedido de Autorização de Utilização Especial para a medicação a utilizar no ensaio clínico.

Em caso de eventual suspensão ou revogação, consoante a gravidade do caso e ouvida a comissão de Ética, da autorização concedida pela administração para a realização do ensaio clínico deverá ser facultada informação ao INFARMED.

O INFARMED deve igualmente ser informado pelo investigador ou promotor de eventuais reacções adversas graves ou inesperadas no decorrer do ensaio clínico.

No final do ensaio clínico, o promotor deve facultar ao INFARMED, bem como aos órgãos de administração dos estabelecimentos de saúde onde decorreu o protocolo, o respectivo relatório final.

Bibliografia

Decreto-Lei n.º 97/94, 9 de Abril.

Decreto-Lei n.º 97/95, 10 de Maio.

Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001.

Directiva 65/65/CEE.

Directiva 75/318/CEE.

Capítulo 5

Processo ou dossiê da AIM



5. PROCESSO OU DOSSIÊ DE AIM

ANTÓNIO PAULO MELO GOUVEIA

DOCUMENTAÇÃO PARA PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5.1. ASPECTOS GERAIS

1. O Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares (FACR) é o responsável último por transformar os resultados do processo de desenvolvimento do medicamento num conjunto de documentação adequada à instrução de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).
2. O FACR deve intervir numa fase precoce do processo de desenvolvimento do medicamento, por forma a que o formato da documentação técnico-científica leve em conta o processo regulamentar.
3. O FACR, no âmbito da autoridade regulamentar, deve participar na elaboração de normas processuais (instruções aos requerentes), tendo em conta o objectivo principal de protecção da saúde pública, mas sem perder de vista aspectos essenciais, como a transparência dos procedimentos definidos e a exequibilidade dos mesmos. Todas as normas desenvolvidas e toda a informação solicitada devem obedecer a necessidades concretas da autoridade regulamentar.
4. O FACR deve seguir, sempre que aplicáveis, as normas processuais em vigor, indicando na documentação, quando aplicável, qual a norma utilizada.
5. O FACR deve assegurar uma correcta organização e indexação da documentação, privilegiando a clareza e a simplicidade, e tendo como objectivo último a simplificação da avaliação.
6. O FACR deve assegurar-se do correcto acondicionamento da documentação, de acordo com as normas regulamentares em vigor, e no sentido de lhes proporcionar um suporte robusto e de fácil utilização, que permita um fácil manuseamento em sede de avaliação e posteriormente. Também a rotulagem dos vários componentes do processo deve ser clara e seguir o modelo de processo utilizado (CTD) de forma rigorosa.
7. O FACR deve aditar à documentação científica toda a documentação legal e regulamentar necessária, nos termos da legislação e demais normas em vigor. Particular ênfase deve ser dada a documentos relacionados com:
 - a) Fabrico e conformidade da substância activa e excipientes (documentos de inspecção aos fabricantes, certificados de conformidade da Farmacopeia Europeia, etc.).
 - b) Fabrico do medicamento (certificados referentes aos vários intervenientes, relatórios de inspecção, etc.)
 - c) Habilitações dos responsáveis indicados.

8. O FACR deve assegurar-se da veracidade e adequabilidade de toda a documentação técnico-científica, assumindo a responsabilidade final pela mesma, se necessário intervindo directamente junto das variadas outras instâncias da empresa que representa (fabrico, ensaios clínicos, etc.).
9. Quando for aplicável o procedimento de “European Drug Master File” (EDMF), o FACR deve assegurar-se que:
 - a) Uma cópia da carta de acesso do titular do EDMF, com referência explícita ao medicamento em apreço, e dirigida ao INFARMED, consta do processo.
 - b) Que o original da parte fechada do EDMF foi depositado no INFARMED, prévia ou simultaneamente com a submissão do processo, e que o mesmo foi acompanhado do original da carta referida acima.

5.2. DOCUMENTAÇÃO DO MEDICAMENTO

1. Aspectos Gerais

- a) O FACR deve confirmar que toda a documentação do medicamento, abaixo discriminada, se encontra redigida em português gramaticalmente correcto, e tecnicamente adequado. Deve igualmente procurar a clareza da redacção, tendo em conta a importância deste aspecto para uma correcta utilização do medicamento, e logo para a defesa da saúde pública.
- b) O FACR deve providenciar para que seja incluída toda a informação relevante para uma correcta utilização do medicamento, independentemente de esta ser exigida ou não pelas autoridades regulamentares, evitando por outro lado a inclusão de informação desnecessária, confusa ou com intentos publicitários.

2. Resumo de Características do Medicamento (RCM)

- a) O FACR deve assegurar a conformidade de toda a informação contida neste documento com a documentação do processo e as exigências regulamentares, assim como com as solicitações das autoridades regulamentares no seio da avaliação.
- b) Particular ênfase deve ser dada a:
 1. Identificação do medicamento (nome, forma farmacêutica, dosagem) – de acordo com as normas em vigor.
 2. Indicações terapêuticas – de forma clara, pormenorizada e conformes com o processo de registo.
 3. Contra-indicações e efeitos adversos – de forma exaustiva e clara.
 4. Interações com outros medicamentos, *in vivo* e *in vitro*, de forma exaustiva e clara.
 5. Condições de conservação e prazo de validade, de acordo com as normas em vigor.
 6. Aspectos especiais de preparação, se for o caso.

3. Folheto informativo

- a) O FACR deve assegurar que, independentemente da sua redacção, que deve ser orientada para o doente, este documento contenha de forma exacta e exaustiva a informação constante do RCM, quando necessário nos termos das normas em vigor.
- b) A redacção orientada para o doente deve privilegiar a clareza das informações, não devendo no entanto omitir os termos técnicos, se necessário em complemento de termos em linguagem corrente.

4. Rótulos da embalagem primária e secundária

- a) O FACR deve assegurar que estes cumpram as normas em vigor, nomeadamente quanto à clareza das informações mais relevantes, nomeadamente identificação do medicamento, condições de conservação, prazo de validade, etc.
- b) O FACR deve considerar no desenvolvimento destes documentos o combate ao risco de erros de medicação, pugnando pelo desenvolvimento de mecanismos que realcem a clareza da informação, seja através

da dimensão dos caracteres, de diferenciações de cores, etc. Deve ser também considerada a segurança relacionada com as crianças, através da implementação de mecanismos adequados.

- c) O FACR deve considerar igualmente o uso dos medicamentos por pessoas com deficiências, nomeadamente através da inclusão de dispositivos adequados (por exemplo, identificação, em *Braille*, mecanismos de abertura especiais, etc.).

Capítulo 6

Procedimientos de AIM



6. PROCEDIMENTOS DE AIM

ANA PAULA SILVA

6.1. AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Um medicamento apenas pode ser colocado no mercado, dentro da União Europeia (UE), após a obtenção de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), emitida por uma Autoridade competente de um Estado Membro (EM), para o seu próprio território (Autorização Nacional), ou emitida de acordo com o Regulamento CEE n.º 2309/93, para toda a UE (Autorização Comunitária). O detentor da AIM, designado por “titular da AIM” ou “pessoa responsável pela colocação do medicamento no mercado” tem de ser uma entidade estabelecida na UE.

6.1.1. AUTORIZAÇÃO NACIONAL

São responsáveis pela emissão deste tipo de AIM as autoridades competentes de cada EM. De forma a obter uma AIM Nacional, deve ser submetido, localmente, pelo FACR, um pedido às Autoridades.

Nos casos em que são requeridas AIMs em mais do que um EM, num Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM), o requerente deve submeter um pedido num dos EM e, uma vez obtida esta primeira AIM, o requerente submete o pedido nos restantes EM, solicitando o reconhecimento mútuo da primeira AIM, já concedida.

O estatuto de Portugal como Estado Membro de Referência (EMR) ou como Estado Membro Envolvido (EME), definirá as acções a serem efectuadas pelo FACR. Em qualquer dos casos, é indispensável uma boa coordenação entre o FACR e o Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos Central (DARCC).

6.1.2. AUTORIZAÇÃO COMUNITÁRIA

A AIM comunitária é aplicável nos seguintes casos:

- obrigatória para medicamentos desenvolvidos por meio de um processo de biotecnologia, conforme descrito na Parte A, do Anexo do Regulamento CEE n.º 2309/93.
- facultativa para medicamentos inovadores, conforme descritos na Parte B, do Anexo do Regulamento CEE n.º 2309/93.

Para obtenção de uma Autorização Comunitária, deve ser submetido um pedido à Agência Europeia do Medicamento (EMA), pelo DARCC.

A avaliação deste tipo de pedido é efectuada pelo CPMP, que funciona na EMA, sendo elaborado um parecer científico. O parecer é enviado para a Comissão Europeia, a qual emite uma Decisão preliminar. Após consulta aos EM, através do Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano (*Standing Committee*), habitualmente a Comissão adopta a Decisão e emite uma AIM.

Esta AIM é válida através de toda a Comunidade e confere os mesmos direitos e obrigações, em cada EM, tal como para as AIM Nacionais emitidas por cada EM.

6.2. PROCEDIMENTOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

6.2.1. PROCEDIMENTO CENTRALIZADO

Para medicamentos que satisfazem os critérios dos Anexos ao Regulamento CEE n.º 2309/93, o pedido de AIM é submetido à EMEA, pelo DARCC. No seguimento da avaliação científica e após recepção de um parecer, a Comissão Europeia emite uma Decisão provisória sobre uma AIM Comunitária e finalmente concede uma AIM.

Calendarização

A calendarização de um Processo centralizado é bastante extensa. De um modo muito sumário podem indicar-se os seguintes dias fundamentais, que implicam um maior envolvimento do FACR:

- **Dia 1:** Início do procedimento – anteriormente a este dia, todo o trabalho de traduções de textos técnicos, RCM, FI e rotulagem foi obrigatoriamente concluído, pelo FACR;
- **Dia 120:** Recepção das questões do CPMP, através da EMEA (pelo DARCC);
- Relógio pára;
- **Dia 121:** Submissão das respostas (pelo DARCC), incluindo revisão do RCM, FI e rotulagem revistos, bem como das respectivas “Artes finais”, em todas as línguas obrigatórias. Implica grande coordenação entre o DARCC e o FACR, a ocorrer antes deste dia;
- **Dia 150:** Envio ao requerente, pela EMEA, de um Relatório de Avaliação (RA) preliminar, elaborado pelos países “*rapporteur*” e “*co-rapporteur*”;
- **Dias 181 a 210:** Envio da versão final, em inglês, do RCM, FI e rotulagem ao “*rapporteur*”, “*co-rapporteur*”, EMEA e restantes membros do CPMP;
- **Dia 210:** Adopção da Opinião e do RA do CPMP;
- **Dias 215 a 230:** Submissão, pelo requerente, das traduções do RCM, FI e rotulagem, na totalidade de línguas obrigatórias, bem como das respectivas “Artes finais”, a cores, de acordo com os comentários do CPMP e da EMEA. Novamente se requer envolvimento rigoroso e atempado do FACR;
- **Dia 240:** Envio ao requerente, do RA do CPMP. Transmissão da Opinião em todas as línguas obrigatórias ao requerente, Comissão e Estados Membros;
- **Dia 300:** Finalização do EPAR.

Uma vez concluído o Processo Centralizado, o FACR deverá solicitar a emissão do(s) número(s) de código nacional(is) às Autoridades locais. O FACR deverá ter em atenção a Circular Informativa das Autoridades, relativa ao assunto e solicitar números de código, para todas as dosagens/apresentações pretendidas no mercado nacional. O não cumprimento desta norma, num prazo de 30 dias, implica a atribuição automática de apenas um número de código nacional, correspondente ao primeiro número de registo europeu, o que se poderá reflectir em atrasos no lançamento no mercado local, de algumas apresentações ou dosagens do medicamento em causa.

6.2.2. PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO

Este procedimento é baseado no reconhecimento mútuo, pelos Estados Membros Envolvidos (EME), de uma AIM Nacional emitida pelo Estado Membro de Referência (EMR). Os EME referem-se ao EMR que emitiu a AIM Nacional, na qual o PRM se baseia.

No final do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, será emitida uma AIM Nacional, nos EME.

A harmonização das diversas AIM Nacionais é mantida através do procedimento de Reconhecimento Mútuo para alterações, alterações de valor equivalente a uma nova AIM (Extensões de linha) e renovações.

Os procedimentos de Reconhecimento Mútuo podem aplicar-se nas seguintes circunstâncias:

- De acordo com o disposto no Artigo 28 da Directiva 2001/83/EC e emendas;
- De acordo com o disposto no Artigo 18 da Directiva 2001/83/EC e emendas;
- Para alterações a pedidos efectuados de acordo com a Directiva 87/22/EEC (Medicamentos “ex-concettação”, Listas A ou B);
- Para medicamentos para os quais se desencadeou um processo de arbitragem, de acordo com o Artigo 30 (opiniões divergentes) ou com o Artigo 31 (Interesse Comunitário), da Directiva 2001/83/EC e emendas.

Calendarização

- Após submissão no primeiro EM (EMR), este dispõe de 210 dias para avaliação do processo e aprovação da AIM. Após conclusão do processo, o EMR deve emitir um Relatório de Avaliação (RA), que será enviado às Autoridades dos restantes EM onde estão previstas as submissões dos pedidos de reconhecimento mútuo.
- No espaço de 90 dias após início da contagem do tempo, e da recepção do RA, os EME deverão reconhecer a decisão do EMR, bem como o RCM aprovado, através da concessão de uma AIM, com um RCM idêntico.

A calendarização acima descrita, muito resumida, aplica-se a processos nos quais todos os intervenientes aprovam a documentação apresentada, sem objecções. Em caso de objecções, o requerente retira o pedido de AIM ou o EME que não concorda com o relatório de avaliação do EMR acciona o processo de arbitragem.

Neste tipo de procedimento há um envolvimento considerável do FACR, não só a nível da coordenação com o DARCC, como também de seguimento do processo a nível das Autoridades Locais.

Entre as várias acções efectuadas pelo FACR, ao longo do processo de RM, destacam-se:

- o seguimento inicial, para assegurar a recepção, pelas Autoridades locais, do RA emitido pelo EMR (nos casos, bastante mais frequentes, em que Portugal actua como EME);
- a submissão do pedido de AIM local (reconhecimento mútuo);
- o seguimento com as Autoridades locais para um levantamento atempado de quaisquer perguntas ou objecções que possam surgir;
- a submissão dos textos finais, em língua portuguesa;
- a comunicação às Autoridades de quais as dosagens/apresentações que se pretende comercializar no país, dado que só serão emitidos números de registo, para estas mesmas dosagens/apresentações.

6.2.3. PROCEDIMENTOS NACIONAIS INDEPENDENTES

Os procedimentos nacionais limitam-se:

- à fase inicial de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo (obtenção de uma AIM pelo EMR);
- à obtenção de AIM para medicamentos que não se destinam a ser aprovados em mais de um EM;
- à obtenção de alterações de valor equivalente a uma nova AIM (Extensão de linha), de medicamentos já autorizados por via nacional, desde que ainda não tenha sido efectuada, *a priori*, uma harmonização.

Em todas as situações acima descritas, há um grande envolvimento do FACR, desde a preparação do dossiê de registo, passando pela monitorização, com as Autoridades locais, das várias fases da avaliação do dossiê, até à

emissão da AIM. No caso particular da fase inicial de um PRM, o FACR deve seguir cuidadosamente a emissão do RA pelas Autoridades locais.

6.3. TIPOS DE PEDIDOS

Os requisitos legais e procedimentos para concretizar um pedido de AIM estão estabelecidos na Directiva 2001/83/EC, e emendas, e no Regulamento CEE n. ° 2309/93. Os tipos de pedidos são basicamente os seguintes:

- Pedido completo e independente (pedido autónomo);
- Pedido completo, i.e., processo de AIM completo, com informações administrativas e dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos);
- Pedido bibliográfico;
- Pedido abreviado;
- Pedido de consentimento informado;
- Pedido de medicamento essencialmente similar a um medicamento autorizado há, pelo menos, 6/10 anos, na UE (“genérico”);
- Caso particular: forma farmacêutica, dosagem, via de administração, farmacocinética ou uso terapêutico diferente do medicamento original;
- Pedido para combinação fixa.

É da competência do FACR a avaliação cuidadosa do dossiê que pretende submeter às Autoridades, e mercê da mesma e de acordo com a legislação acima indicada, a correcta identificação do tipo de pedido de AIM a apresentar.

6.4. FORMATO DO PEDIDO DE AIM

A informação a apresentar no pedido de AIM deve estar de acordo com o estipulado no NTA, volume 2B, edição de 2001, e actualizações subsequentes, e deverá estar organizada em cinco módulos, os quais incluem informação administrativa, bem como documentação necessária para a demonstração da qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Este formato de dossiê de registo, conforme se encontra definido na Directiva 2003/63/CE, de 25 de Junho, designa-se por **Documento Técnico Comum ou CTD (do inglês *Common Technical Document*)**, aplica-se a todos os tipos de pedido de AIM (completo ou abreviado), independentemente do procedimento (Centralizado, de RM, ou Nacional), e a todos os tipos de Medicamentos de Uso Humano (novas SA, radiofármacos, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.).

A informação relativa ao número de cópias a apresentar de cada um dos módulos, bem como das línguas admitidas para cada tipo de procedimento e para cada tipo de pedido de AIM, encontra-se descrita detalhadamente no *Notice to Applicants - Volume 2A - Procedures for marketing authorization. Chapter 7: General Information. January 2004.*

O CTD vem substituir o designado formato europeu, que esteve em vigor até há pouco tempo (Julho de 2003), que consistia de quatro partes (I, II, III e IV).

É possível estabelecer uma ligação entre as antigas 4 partes de um dossiê de registo, organizado de acordo com a edição de 1998, do NTA, volume 2B, e os actuais 5 módulos do CTD, estando publicadas tabelas, pelas Autoridades Europeias, em que se apresenta a referida relação. A consulta destas tabelas pelo FACR é particularmente útil, para o estabelecimento de ligação entre documentação de um dado medicamento com AIM, no formato antigo,

e a nova documentação a submeter para actualização dessa AIM, quer seja no âmbito de alterações do tipo IA, IB ou II, ou ainda para processos de valor equivalente a uma nova AIM (extensões de linha).

Conteúdo dos 5 módulos do CTD

- *Módulo 1* – Informação administrativa, regional e nacional – inclui o formulário de pedido de AIM, o RCM, FI e Rotulagem propostos, etc.; apesar de se considerar o módulo 1, para efeitos práticos, integrado no CTD, na verdade, ele não faz parte do CTD;
- *Módulo 2* – Inclui o Sumário Geral de Qualidade, o Sumário e a Avaliação Crítica Pré-Clínica e o Sumário e a Avaliação Crítica Clínica, elaborados por peritos qualificados;
- *Módulo 3* – Inclui a documentação química, farmacêutica e biológica, estruturada conforme a Norma Orientadora M4Q;
- *Módulo 4* – Inclui os relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância activa e do medicamento, estruturados conforme a Norma Orientadora M4S;
- *Módulo 5* – Inclui os relatórios dos ensaios clínicos, estruturados conforme a Norma Orientadora M4E.

O CTD foi o resultado de um acordo internacional estabelecido em Novembro de 2000, no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), após longos anos de negociações entre as três regiões que integram a ICH (Europa, EUA e Japão). Assim, o CTD resulta da harmonização dos diversos formatos, estruturas e tipo de documentação incluída nos dossiês de pedido de AIM, nas 3 regiões acima referidas e vem reduzir substancialmente o volume de trabalho das empresas, ao evitar a preparação de 3 tipos diferentes de dossiê de pedido de AIM, conforme a região considerada.

A redução deste volume de trabalho vem certamente contribuir para uma facilitação da compilação e preparação do dossiê de pedido de AIM, o que permitirá uma submissão mais rápida às Autoridades de Saúde do que tinha sido possível até à implementação desta legislação.

Efectivamente, as empresas passam a compilar e organizar toda a documentação de qualidade, segurança e eficácia, relativa aos módulos 2, 3, 4 e 5, de acordo com um único modelo – o CTD. Apenas o módulo 1 permanece com carácter regional ou local, não integrando efectivamente o CTD (no seu conceito mais restrito).

Este ganho traduzir-se-á por uma introdução mais célere de novos medicamentos nos mercados acima referidos, com impacto bastante positivo na Saúde Pública.

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CE	Comissão Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CTD	Documento Técnico Comum (do inglês <i>Common Technical Document</i>)
DARC	Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos
DARCC	Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos Central
FACR	Farmacêutico de Assuntos Regulamentares
EM	Estado Membro
EME	Estado Membro Envolvido
EMR	Estado Membro de Referência
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i> (Conferência Internacional de Harmonização)

FI	Folheto Informativo
NTA	<i>Notice To Applicants</i> (Instruções aos requerentes)
RA	Relatório de Avaliação
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SA	Substância Activa
UE	União Europeia

Bibliografia

Páginas na Internet:

www.infarmed.pt

www.emea.eu.int

<http://pharmacos.eudra.org>

Eudralex:

Notice to Applicants - Volume 2A - Procedures for marketing authorization. Chapter 1: Marketing Authorization. February 2004. Chapter 2: Mutual Recognition. February 2004. Chapter 4: Centralized Procedure. December 2002. Chapter 7: General Information. January 2004.

Capítulo 7

Manutenção da AIM



7. MANUTENÇÃO DA AIM

ANA PAULA SILVA

Após obtenção de uma AIM é dever do FACR mantê-la devidamente actualizada, independentemente do seu estatuto de comercialização.

7.1. ALTERAÇÕES AOS TERMOS DA AIM

- As alterações aos termos da AIM são o garante da constante actualização da A.I.M original, reflectindo na mesma os resultados do progresso técnico e científico, nas áreas relevantes para o medicamento. A sua rápida e eficaz implementação constitui um contributo importante para a saúde pública.
- O FACR deve assegurar a existência de um fluxo de informação que permita saber antecipadamente quais as alterações que virão a ter lugar:
 - Com os fabricantes/logística, departamento comercial ou departamento de assuntos regulamentares e científicos central (DARCC): alterações relacionadas com a documentação química, farmacêutica e biológica.
 - Com o departamento de I&D, departamento médico, departamento de vigilância: alterações relacionadas com a documentação pré-clínica e clínica, tendo como objectivo a clara demonstração da favorável relação benefício/risco.
- De uma boa avaliação feita pelo FACR acerca de qual o procedimento a seguir (alteração do tipo IA, IB, II, ou equivalente a um novo pedido de AIM), resulta a aprovação com sucesso e atempada da referida alteração. Se, por um lado, o FACR é o profissional conhecedor do procedimento a utilizar, bem como da documentação de suporte a fornecer, para garantir uma submissão e aprovação pelas Autoridades competentes, é, por outro lado, o profissional que, mercê do seu conhecimento sobre os procedimentos e sua calendarização, poderá prever o prazo para a aprovação da referida alteração.

No caso de Procedimentos de Reconhecimento Mútuo, o FACR deverá ainda notificar as alterações, submetidas noutros Estados Membros, mas não aplicáveis a Portugal, às Autoridades Nacionais.

Preparação da submissão

- Uma vez assegurada a articulação entre os vários departamentos ou sectores, o FACR deverá proceder à submissão do pedido de alteração aos termos da AIM através do preenchimento do(s) formulário(s) respectivo(s).
- O FACR deverá ter em atenção o correcto preenchimento do(s) formulário(s), nomeadamente através de uma cuidadosa identificação do medicamento, do detentor da AIM, da caracterização/tipificação pretendida, bem como de toda a documentação a anexar e taxas a pagar.

Monitorização da implementação

Ao FACR cabe igualmente a monitorização da implementação da alteração. Após a aprovação de uma alteração, o FACR deverá assegurar-se que a informação necessária chega ao(s) departamento(s) relevante(s): informação de que a alteração pode ser implementada e data limite de implementação, e, se aplicável, alguma condição/compromisso que tenha ficado estabelecida/o na aprovação da referida alteração.

O FACR deverá ter sempre presente o calendário das alterações : tipo IA, tipo IB, tipo II, fazendo o seguimento adequado da gestão da referida alteração. Este seguimento permitirá o planeamento atempado das várias actividades relacionadas com essa calendarização.

Nos casos em que a entidade que decide acerca da necessidade da implementação de uma dada alteração não for a mesma entidade que a implementará, deverá o FACR garantir a boa articulação entre ambas.

Deverá, assim, o FACR consultar previamente a entidade que implementará a alteração para confirmação da exequibilidade da mesma. Com este procedimento, evitam-se situações delicadas, de solução difícil e morosa, como por exemplo, uma vez submetida e aprovada uma alteração farmacêutica de um dado medicamento, proveniente de um DARCC, se verificar que a mesma não pode ser implementada num fabricante local desse mesmo medicamento, por motivos de âmbito tecnológico.

7.2. ALTERAÇÕES DE VALOR EQUIVALENTE A UMA NOVA AIM (EXTENSÕES DE LINHA)

7.2.1. PROCEDIMENTO NACIONAL OU DE RECONHECIMENTO MÚTUO

Logo que o FACR seja informado de que será submetida uma extensão de linha, deverá assegurar uma marcação para entrega do processo às Autoridades competentes. Atempadamente, deverá dar-se início à compilação da documentação, de acordo com as normas em vigor:

- Informação administrativa / Formulário de pedido de AIM. O FACR deverá considerar:
 - 1 – Qual o tipo de pedido
 - 2 – Caracterização do pedido de AIM
 - 3 – Aconselhamento científico
 - 4 – Programa de desenvolvimento pediátrico
 - 5 – Outros pedidos de AIM
 - 6 – Documentos anexos
- Rotulagem (RCM, FI e rótulos).
- Requerimento.
- Requisição interna do valor da(s) taxa(s) aplicável(is).
- Número de cópias requeridas pelas Autoridades, levando em consideração as línguas admitidas pelas Autoridades Locais, já que poderá haver necessidade de traduções prévias.
- Preparação de “Artes Finais” dos materiais de embalagem.

Com o vasto enquadramento legal que caracteriza uma submissão de um dossiê de AIM, é recomendável que o FACR organize um sistema de revisão¹ do dossiê (sugere-se uma lista de verificação interna, por forma a cumprir

¹ É recomendável que, sempre que possível, outro colaborador verifique o dossiê, de forma a evitar erros sistemáticos do executante.

todos os requisitos dos diversos diplomas aplicáveis). Como exemplo, refira-se que para a elaboração do RCM, deverá ter-se em conta o documento do QRD, classificação fármaco-terapêutica, classificação ATC, índice de termos da Farmacopeia Europeia a usar (forma farmacêutica, via de administração, conteúdo), os termos MedDRA a utilizar, as Orientações relativas aos excipientes e às condições de conservação que devem constar na rotulagem, e, eventualmente, Orientações relativas à redacção dos textos de determinados grupos terapêuticos ou substâncias activas.

Quanto mais detalhada for a preparação do dossiê de AIM, menores são as probabilidades de se receberem ofícios com pedido de elementos, que originam trabalho adicional e atrasos na avaliação do processo.

Principais acções:

- ⇒ Preparação da submissão / Submissão.
- ⇒ Acompanhamento do processo, através de contactos regulares com a gestora do processo, ou *on-line*, através da página do INFARMED.
- ⇒ Resposta a ofícios com pedido de elementos, dentro dos prazos previstos nos mesmos.

7.2.2. PROCEDIMENTO CENTRALIZADO

O FACR tem, habitualmente, uma intervenção reduzida neste tipo de procedimento, e em grande parte dos processos, não contacta directamente as autoridades competentes, locais ou europeias.

A intervenção local do FACR limita-se, essencialmente, à tradução para a língua portuguesa de trechos de textos relativos a RCMs, Fls e Rotulagem, recebidos do DARCC. Todavia, para além do incontestável rigor técnico necessário a esta tarefa, importa cumprir escrupulosamente os prazos indicados pelo DARCC, de modo a não atrasar a calendarização do procedimento, previamente estabelecida, o que teria um impacto negativo substancial em todos os Estados Membros.

Em algumas empresas, o FACR recebe instruções do DARCC, para contactos com as Autoridades Locais, em dias chave da calendarização do Procedimento, para seguimento do mesmo.

7.3. RENOVAÇÕES

A renovação da AIM é um procedimento indispensável para a manutenção da mesma.

Se bem que a validade de uma AIM seja de 5 anos, a submissão de uma renovação deverá ocorrer entre 4 a 3 meses antes da expiração da validade da referida AIM, sob risco de caducidade da mesma, caso não seja observado este prazo. A primeira renovação, ao contrário de todas as seguintes, deverá incluir um RPS de 4,5 anos. A partir da segunda renovação de uma AIM, os RPS passam a ter a duração de 5 anos.

Com excepção do RPS, quer se trate de uma primeira renovação ou de qualquer outra renovação subsequente, a documentação a submeter é a mesma, encontrando-se descrita nas Instruções aos Requerentes de AIM de Medicamentos de Uso Humano; deve igualmente ser preenchido um Formulário de Renovação, o qual inclui igualmente informação sobre documentação a anexar ao processo.

Harmonização de datas de renovação para uma mesma substância activa

Dado que, durante o ciclo de vida de um medicamento, se vão registando novas formas farmacêuticas e novas dosagens, com aprovações a tempos diferentes, são frequentes as submissões de processos de renovação de um mesmo medicamento (ou substância activa), em diversas ocasiões diferentes. Estas submissões representam

uma sobrecarga administrativa considerável e, essencialmente no que respeita aos RPS, introduz um enorme volume de trabalho repetitivo dentro das organizações, pois obriga os departamentos encarregues da sua compilação a trabalharem sucessivamente nos mesmos.

Assim, o FACR deverá fazer um levantamento por substância activa, das diversas datas de renovação das AIM das várias formas farmacêuticas/dosagens, de um mesmo medicamento, registadas em datas diferentes.

Feito este levantamento, deverá ser requerida a harmonização da renovação de AIM, por SA.

Para o efeito, o FACR deverá verificar a situação da AIM da substância activa em causa:

- Processo de AIM Nacional Vs. Processo de AIM por Reconhecimento Mútuo;
- No caso dos processos de AIM por Reconhecimento Mútuo, deve ser feita a articulação com os DARC das restantes afiliadas da UE;
- No caso dos processos de AIM Nacionais, verificação do tempo que medeia entre a data da última renovação (ou a data da AIM) e a data de renovação harmonizada pretendida.

Após esta verificação, e de acordo com o seu resultado, o FACR deverá preencher o respectivo formulário, anexar a documentação relevante e proceder à submissão do pedido de Harmonização.

Posteriormente, o FACR deverá ter em atenção a data harmonizada aprovada, para submissão simultânea da renovação das diversas formas farmacêuticas do medicamento em causa.

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomical and Therapeutic Classification</i>
DARC	Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos
DARCC	Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos Central
FACR	Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares
FI	Folheto Informativo
I&D	Investigação e Desenvolvimento
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SA	Substância Activa

Bibliografia

Páginas na Internet:
www.infarmed.pt
www.emea.eu.int

Capítulo 8

Sistemas de informação



8. SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

DINA CALDEIRA, ALICE ROMEIRO, EMANUEL RESINA

8.1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo pretende-se orientar e inserir a actividade do Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares (FACR), quer este exerça essa actividade na autoridade reguladora ou numa empresa privada (vulgarmente designada por Indústria), como Gestor dos Sistemas de Informação na área do Medicamento e dos Produtos de Saúde.

Este envolvimento deverá estar enquadrado num âmbito geral da qualidade regulamentar da organização à qual pertence.

8.2. DEFINIÇÕES

Entende-se por **Sistemas de Informação**, toda e qualquer troca de informação por circuito adequado e preferencialmente validado¹ que garanta de forma eficaz e objectiva a comunicação (ou a emissão) de dados adequados e necessários a cada fase dum projecto, atendendo ao seu carácter dinâmico por excelência.

Entende-se como **projecto**, toda e qualquer actividade regulamentar ou de natureza análoga que directa ou indirectamente seja inerente ao ciclo de vida do Medicamento ou do Produto de Saúde.

PAR é o Profissional de Assuntos Regulamentares, que preferencialmente deverá ser Farmacêutico.

8.3. PAPEL DO FARMACÊUTICO DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS REGULAMENTARES

O FACR deve estar integrado numa equipa pluridisciplinar² e deve contribuir para a implementação, gestão e manutenção de um sistema de informação e divulgação adequado, quer no âmbito interno da organização onde está inserido, quer na *interface* entre a mesma e as entidades reguladoras ou outras (indústria, profissionais de saúde, utentes e público em geral).

Para o efeito deve munir-se de ferramentas de trabalho necessárias e zelar pela actualização das suas capacidades técnico-científicas na área do Medicamento e dos Produtos de Saúde ou afins, e no domínio das tecnologias de informação e modelos de comunicação, visando o correcto desempenho da sua actividade.

1 Incluindo via electrónica, teleconferência, videoconferência para além do suporte documental em papel.

2 Entendendo-se como equipa pluridisciplinar a constituída por profissionais das áreas fabril, médica, MKT, relações públicas ou mesmo consultores externos.

8.4. PRINCÍPIOS GERAIS E REQUISITOS A VERIFICAR PELO FACR

- Implementar um Sistema de Informação eficaz e que assegure a sua funcionalidade e participação global em todas as etapas do projecto.
Para o efeito devem ser estabelecidos procedimentos de comunicação adequados capazes de interagir com as várias estruturas da organização e seus interlocutores (Autoridade → Indústria ou Indústria → Autoridade).
A título exemplificativo apresenta-se em anexo um possível circuito informativo (neste caso de uma Empresa titular de AIM.)
- Actuar de modo a garantir que cada etapa do desenvolvimento dum projecto está em conformidade com as exigências regulamentares.
Para esse efeito, o FACR deve conferir e analisar cada etapa do desenvolvimento à luz das normas estabelecidas ao nível das directivas comunitárias e outras aplicáveis (ICH).
- Garantir que a documentação utilizada na instrução do projecto (p. ex., pedido de AIM, pedido de participação, alteração a AIM, extensão de linha, etc.) é apropriada, completa e não redundante.
Para esse efeito deve definir uma lista exaustiva dos requisitos para cada tipo de projecto de acordo com as instruções aos requerentes e normativos aplicáveis.
- Actuar de modo a assegurar a integração do sistema de informação numa perspectiva global da actividade da organização onde se encontra.
- Manter com as autoridades ou indústria um circuito de informação contínuo e transparente.
- Definir procedimentos de comunicação que assegurem rápida e oportunamente a transferência da informação, evitando demoras desnecessárias.
- Estabelecer mecanismos que permitam confirmar (validar) que a informação foi recebida e compreendida.

8.5. FORMAÇÃO E TREINO DO FACR

O FACR tem a responsabilidade e o dever de partilhar/divulgar e fomentar com rigor, através de um Sistema de Informação adequado, preferencialmente validado, toda a informação técnica e científica, considerada relevante e útil, relativa aos Medicamentos e aos Produtos de Saúde.

Com vista à execução dessa actividade, deverá receber e empreender acções de formação em várias áreas, visando sempre o aperfeiçoamento contínuo.

Deve ainda responsabilizar-se pessoalmente pela manutenção e auto-avaliação da sua equipa de trabalho e da sua própria competência no domínio das tecnologias de informação e comunicação, de forma a assegurar um desempenho assertivo e eficaz dos princípios acima enunciados.

8.6. ACTUAÇÃO DO FACR NA INTERACÇÃO ENTRE A EMPRESA E A AUTORIDADE REGULADORA

O FACR deve pautar a sua intervenção pelo mais elevado nível ético e deontológico, aliado ao absoluto rigor técnico e científico.

Para tal, é imprescindível integrar um Sistema de Informação eficiente que garanta a transparência e o rigor da troca de informação entre os Profissionais de áreas diferentes.

O FACR actua como promotor e facilitador da troca da informação oficial ou de outro tipo, incluindo o aconselhamento científico entre os seus pares, quer estes exerçam a sua actividade ao nível da autoridade reguladora ou da empresa.

8.7. INTERVENÇÃO NA INFORMAÇÃO, ACONSELHAMENTO E APOIO AO UTENTE

O FACR é o profissional que, nas organizações, actua como um dos interlocutores de informação, internos e externos da mesma.

É agente promotor da Saúde Pública.

Nesta perspectiva, deve também providenciar que a informação mais adequada e esclarecedora chegue ao doente/utente.

Esta pode passar pela transmissão de informação de cariz prático (p.ex: esclarecimentos adicionais ao FI, sobre a posologia, modo e via de administração, alterações visuais externas das formas farmacêuticas do medicamento), visando sempre a vertente didáctica/formativa do utente, particularmente no caso de produtos de auto-medicação.

As questões podem mesmo revestir-se de carácter mais técnico, tais como o aconselhamento na procura do médico (no caso de detecção de efeitos indesejáveis, responsabilidade de notificação de RAM, ou dirigindo o contacto com o Centro Anti-Venenos do INEM), sempre que a questão se revista de alterações fisiológicas ou complicações clínicas, mesmo que ainda não manifestadas.

Abreviaturas e Glossário

FACR	Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares
Sistemas de Informação	Fluxos ou circuitos de documentação informativa / científica preferencialmente validados
DACR	Departamento de Assuntos Científicos Regulamentares
EMEA	Agência Reguladora Central da UE
INFARMED	Agência Reguladora Local (Portugal)
Agências	Outras agências reguladoras de cada um dos EM (Estados Membros) da UE (União Europeia)

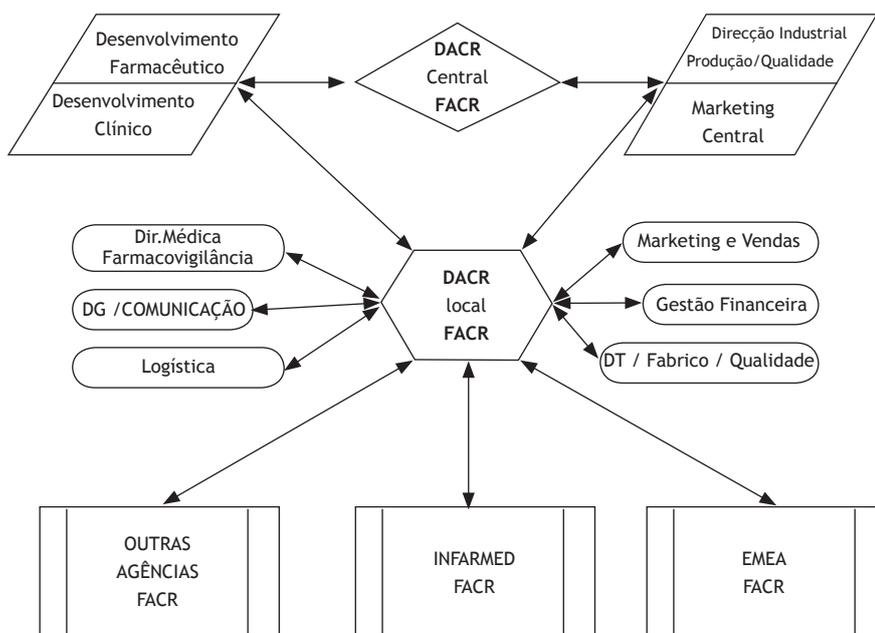
Bibliografia

- Código Deontológico da OF.
- Referencial normativo EN ISO 9001-2000.
- Estatutos da OF (DL n.º 288/2001 de 10 Novembro).

Anexo

EXEMPLO DE UM SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE UMA EMPRESA TITULAR DE AIM

FLUXOGRAMA DE INFORMAÇÃO



Capítulo 9

Sistema de archivo



9. SISTEMA DE ARQUIVO

FERNANDA ALEIXO

9.1. DEFINIÇÃO DE ARQUIVO

Como arquivo pode-se entender o conjunto de meios de retenção identificada, conservada e forma protegida de documentação (em papel, microfilmes, discos, diskettes ou outros meios).

9.2. DOCUMENTAÇÃO DE ARQUIVO OBRIGATÓRIO

A documentação do Departamento de Assuntos Científicos Regulamentares deve ser arquivada pela equipa do Departamento, ou por alguém designado para tal função, de forma organizada e sistemática.

Os documentos essenciais devem ser retidos por períodos suficientes que permitam a sua consulta, auditoria ou inspeção.

A forma de arquivo deve assegurar que os documentos estão facilmente disponíveis, completos e legíveis durante o período de tempo em que são conservados.

A documentação tem que ser guardada em área de acesso restrito. A transferência de arquivo para outro local ou outra forma de conservação (exemplo: de papel para disquete ou CD) deve ser precisa e validada, para assegurar que a informação não se perde ou altera.

A documentação relativa a processos de AIM (Autorização de Introdução no Mercado) e demais processos daí resultantes deve ser conservada durante o período de tempo necessário ou adequado. A conservação deve proteger contra a perda, roubos, danos causados pelo fogo, por condições ambientais adversas, e outras adversidades.

A documentação deve ser toda guardada de forma sistemática e adequada, para que seja possível, em tempo útil, reconstituir o histórico do processo.

O arquivo, em formal digital, obriga a migração dos dados cada 5 anos, para o suporte mais actual à data. O arquivo em papel não pode, contudo, ser destruído. A destruição do arquivo em papel só é viável por adopção da microfilmagem. Os documentos destruídos devem ser listados e este registo deve ser assinado pelo responsável do Departamento Regulamentar (ou alguém por ele/ela designado), e este documento deve ser conservado durante pelo menos 5 anos após a sua emissão.

Os documentos devem ser conservados de acordo com a validade atribuída a cada tipo de documentação.

A documentação da área regulamentar tem que ser destruída de forma eficaz (ex: destruidores de papel, incineração ou outra forma equivalente).

Bibliografia

Dumitriu, Helene I., "Good Drug Regulatory Practices", Interpharm Press, Inc, Bufalo Grove, Illinois, 1997.

Capítulo 10

Vigilância



10. VIGILÂNCIA

ANTONIETA LUCAS, VERA ANDRADE

10.1. INTRODUÇÃO

A Vigilância é uma actividade de saúde pública que pretende detectar, registar e avaliar as experiências adversas para determinação da sua incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos/dispositivos médicos (DM) com o objectivo último da prevenção com base no estudo sistemático e pluridisciplinar das acções dos mesmos. Deste modo, a responsabilidade da Vigilância é partilhada por todas as entidades envolvidas no circuito destes produtos: o Titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento (TAImm) ou o Fabricante do Dispositivo Médico (FDM) (no caso dos medicamentos e no caso dos DM, respectivamente), as autoridades de saúde reguladoras, os profissionais de saúde e os doentes/utilizadores.

Ao TAImm e ao FDM cabe assegurar a criação e gestão de um sistema de Vigilância que lhes garanta o total cumprimento das suas responsabilidades e obrigações de Vigilância dos medicamentos e DM que comercializam e a adopção das medidas apropriadas, sempre que necessário.

Estas responsabilidades e obrigações estão definidas em diversos documentos legais, de âmbito quer nacional quer europeu (ver www.emea.eu.int, <http://pharmacos.eudra.org> e www.ich.org). A implementação destes princípios pelo TAImm e pelo FDM deve garantir a autenticidade e qualidade dos dados de segurança para uma contínua avaliação dos riscos associados aos produtos comercializados.

10.2. RESPONSABILIDADES

10.2.1. RESPONSABILIDADES DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO MEDICAMENTO E DO FABRICANTE DO DISPOSITIVO MÉDICO

O TAImm que consta do dossiê de um dado medicamento será, sempre e em qualquer circunstância, o responsável máximo pelo cumprimento de todas as obrigações de Vigilância. No caso dos DM, a responsabilidade máxima pelo cumprimento de todas as obrigações de Vigilância é do respectivo fabricante.

O TAImm e o FDM devem manter em funcionamento um sistema de Vigilância que lhes permita cumprir as responsabilidades e obrigações referentes aos seus produtos e assegurar a tomada das medidas adequadas sempre que necessário:

- a) O TAImm e o FDM devem designar uma pessoa com qualificações apropriadas para Responsável de Vigilância (RV), a qual deverá estar disponível contínua e permanentemente e à qual devem ser disponibilizados todos os meios necessários ao cumprimento das funções e responsabilidades em matéria de Vigilância previstas na legislação vigente. O RV será o único intermediário válido para assuntos de Vigi-

lância para qualquer contacto com as autoridades de saúde. Os dados e contactos, durante 24 horas, do RV devem ser comunicados às autoridades competentes e aos funcionários da companhia, assim como quaisquer alterações subsequentes dos mesmos.

- b) O TAIMM e o FDM devem garantir que todos os funcionários da empresa recebem treino adequado, recomendando-se uma vez por ano, para dar cumprimento a todas as suas funções e responsabilidades em matéria de Vigilância.
- c) O TAIMM e o FDM podem delegar algumas ou todas as suas obrigações e funções de Vigilância noutra empresa, sob contrato escrito. No entanto, em matéria de Vigilância, o TAIMM e o FDM são sempre os responsáveis finais pelos seus produtos.
- d) No caso de acordos de comercialização em colaboração com outras empresas, os acordos em matéria de Vigilância devem ser aí correctamente definidos, com clara indicação das responsabilidades de cada uma das partes. Salienta-se que se podem transferir tarefas, mas nunca as responsabilidades. Quaisquer funções não transferidas através deste acordo são da responsabilidade do TAIMM e do FDM.

Deve ficar devidamente registado que o RV tomou conhecimento do conteúdo do acordo.

Sempre que se use uma empresa externa, esta deverá ser auditada cada dois anos, salvo necessidade de redução deste período, de forma a verificar se as condições definidas estão a ser cumpridas.

A transferência de obrigações e funções de Vigilância deve ser comunicada às autoridades competentes.

- e) O TAIMM deve fornecer ao RV o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o *company core safety information* (CCDI) para cada medicamento autorizado, devidamente actualizados. Deve, ainda, o TAIMM, garantir a recolha das versões anteriores obsoletas.
- f) O TAIMM e o FDM devem assegurar que os procedimentos operativos normalizados (SOP) adequados são devidamente elaborados, compreendidos e implementados.
- g) O TAIMM e o FDM devem garantir a manutenção de um sistema de arquivo que permita armazenar toda a informação referente às actividades e responsabilidades de Vigilância. A identificação das pessoas encarregues da gestão do arquivo deve ficar devidamente registada por escrito.
- h) O TAIMM e o FDM devem definir um plano de auditorias para garantir que o sistema de Vigilância cumpre os requisitos legais.

10.2.2. RESPONSABILIDADES DO RESPONSÁVEL DE VIGILÂNCIA

O RV deve garantir que as actividades que se seguem, referentes aos produtos autorizados por procedimento nacional, são levadas a cabo de acordo com a legislação em vigor:

- Gestão e notificação das suspeitas de experiências adversas (SEA);
- Preparação e/ou revisão dos relatórios periódicos de segurança (RPS);
- Resposta rápida a qualquer pedido de informação das autoridades de saúde referente à segurança dos produtos;
- Avaliação contínua da relação benefício/risco no período pós-comercialização e notificação imediata às autoridades competentes de qualquer informação que possa alterar a mesma;
- Definição de critérios de identificação e avaliação da gravidade de sinais de alerta;
- Supervisão de estudos de segurança pós-autorização (ESPA);
- Revisão periódica (recomendável, uma vez por semana) da literatura científica sobre SEA potencialmente provocadas por substâncias activas que entram na composição dos produtos dos quais a empresa é titular da AIM.
- Cooperação com os centros regionais de Vigilância relativamente a assuntos de segurança de medicamentos e DM.

10.3. ORGANIZAÇÃO E PESSOAL

- O TAIMM e o FDM devem disponibilizar ao RV os recursos humanos e materiais necessários ao desempenho das suas funções e responsabilidades.
- O TAIMM e o FDM devem manter devidamente actualizado o organigrama que reflecte as relações entre o RV, a Direcção e os restantes departamentos da empresa.
- O RV deve possuir formação e experiência adequada em Vigilância. Se não tiver formação médica, deverá ter acesso fácil e rápido a alguém que a tenha.
- Durante as suas ausências, o RV deve ter um substituto com formação adequada em Vigilância.
- A equipa envolvida na área da Vigilância deve estar perfeitamente ciente das suas funções e responsabilidades específicas, as quais devem ser detalhadas por escrito nas respectivas descrições de funções, devidamente aprovadas pela Direcção da empresa.
- O TAIMM e o FDM devem manter um registo com as qualificações, *curriculum vitae*, descrição de funções e capacidade de toda a equipa envolvida na área da Vigilância.

10.4. FORMAÇÃO

- O TAIMM e o FDM devem desenvolver um programa de formação inicial e contínua em Vigilância, o qual deve ser devidamente aprovado pelo RV.
- Todo o pessoal da empresa deve receber formação inicial e contínua em Vigilância.
- Todas as formações devem ser devidamente registadas e incluir as seguintes informações: data da formação, assinatura do formador, assinatura de cada um dos formandos, título da formação e agenda.

10.5. PROCEDIMENTOS OPERATIVOS PADRÃO (SOP)

- O TAIMM e o FDM devem possuir SOP aprovados pelo RV e pela Direcção da empresa que descrevam convenientemente as funções e actividades a desempenhar em matéria de Vigilância.
- Estes SOP devem ser actualizados de acordo com a evolução do conhecimento científico e da legislação, devendo manter-se o seu histórico.
- Todas as pessoas envolvidas no sistema de Vigilância, especialmente o RV, devem desempenhar as funções e obrigações tal como definidas nos SOP.
- Os SOP devem estar acessíveis ao pessoal responsável pelo desempenho das funções e tarefas descritas nas respectivas descrições de funções, assim como quaisquer orientações ou normas de Vigilância.
- Os SOP devem cobrir, no mínimo, as seguintes actividades:
 - Compilação, codificação, registo, avaliação, seguimento e notificação de SEA.
 - Gestão e arquivo de documentos e informação, incluindo menção à utilização do sistema informático, se necessário.
 - Conteúdo, preparação, aprovação e submissão de RPS.
 - Gestão de pedidos de informação das autoridades de saúde.
 - Restrições urgentes por motivos de segurança e modificações ao registo do medicamento relacionadas com a Vigilância.
 - Detecção e avaliação de alertas de segurança, assim como avaliação e comunicação imediata de alterações na relação benefício/risco às autoridades de saúde e profissionais de saúde.

- Preparação, supervisão e aprovação de ESPA.
- Revisão sistemática da literatura científica e qualquer outra informação sobre SEA potencialmente provocadas pela(s) substância(s) activa(s) que entram na composição de produtos dos quais a empresa é titular de AIM.

10.6. GESTÃO DA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE EXPERIÊNCIAS ADVERSAS

- Os relatórios de SEA devem ser registados de acordo com o princípio da veracidade dos dados recolhidos e deve ser possível comparar a informação com a respectiva fonte.
- Quando um funcionário da empresa TAIMM ou FDM receber informação sobre uma SEA, deve transmiti-la imediatamente ao RV, devendo ficar devidamente registada a data da sua notificação.
- O RV deve assegurar que qualquer notificação de SEA é registada e datada e que, aquando da sua recepção, é dado a cada notificação um número de identificação correlativo, unívoco e inequívoco.
- Para cada SEA, o RV deve assegurar que toda a informação necessária é compilada e avaliada quanto à sua gravidade e causalidade, se está ou não descrita de acordo com o respectivo CCSI e se é ou não esperada de acordo com o respectivo RCM.
- Com base nesta avaliação, e para cada SEA, o RV deve decidir se procede à notificação imediata, de acordo com a legislação vigente e os acordos entre empresas em matéria de Vigilância.
- O RV deve assegurar a realização do seguimento da evolução e resultado de cada caso individual. Qualquer informação adicional recebida durante a fase de seguimento de um caso deve ser registada e datada, tal como qualquer informação inicial.
- Todos os documentos e/ou registos relacionados com a mesma SEA devem ser mantidos conjuntamente ou de modo a ser facilmente localizados e possibilitarem o seguimento de todas as actividades relacionadas com a detecção, avaliação e notificação.
- A gestão das SEA de um produto comercializado por diversas empresas está sujeito a acordos entre as mesmas em matéria de Vigilância.

10.7. GESTÃO DE DADOS

- A gestão de dados deve ser feita de modo a proteger a confidencialidade da identidade dos doentes de acordo com a legislação vigente sobre a protecção de dados pessoais, pelo que se usam apenas as suas iniciais, sexo, ano de nascimento e idade.
- O sistema de gestão de dados para a notificação de SEA deve assegurar a integridade, exactidão, confiança, consistência e confidencialidade de toda a informação. Qualquer sistema informático utilizado deverá ser previamente validado.
- Qualquer alteração de dados deve ser feita de modo a que os dados anteriores continuem acessíveis; a razão da alteração deverá ser indicada e o responsável pela alteração deverá assiná-la e datá-la.
- Se a informação for alterada durante o procedimento, a rastreabilidade dos dados deverá ser mantida.
- O acesso à informação deve estar restrito às pessoas devidamente autorizadas para o efeito.
- Quando a gestão dos dados é feita informaticamente, o TAIMM/FDM deverá:
 - a) Elaborar os SOP necessários para cobrir, no mínimo, as seguintes actividades: validação, operação, manutenção, segurança, controlo de alterações, controlo de acesso e *back-ups*.
 - b) Elaborar uma lista das pessoas autorizadas a aceder e/ou alterar a informação.
 - c) Fazer *back-ups* regulares.
 - d) Manter um diário de todas as alterações introduzidas na informação registada no sistema informático.

10.8. NOTIFICAÇÃO IMEDIATA DE EXPERIÊNCIAS ADVERSAS

- Qualquer notificação imediata de uma SEA deve preencher todos os requisitos definidos na legislação vigente no que respeita a prazos, informação mínima a fornecer e impressos a utilizar.
- Deve haver registos escritos da data em que os relatórios são enviados às autoridades e/ou a outros TAIMM/FDM.
- A notificação de SEA está sujeita a licenças entre empresas em matéria de Vigilância.

10.9. RELATÓRIOS PERIÓDICOS DE SEGURANÇA

- O TAIMM deve preparar e submeter os RPS às autoridades, respeitando o conteúdo, frequência e períodos definidos por lei.
- Cada RPS pode referir-se a um medicamento ou a uma substância activa incluída em vários medicamentos.
- A preparação e apresentação dos RPS está sujeita a licenças entre empresas em matéria de Vigilância.
- O RV avaliará a necessidade de modificar os CCSI e/ou o RCM aprovado. Esta avaliação deve ser documentada em conjunto com o RPS. Se o RV considerar que é necessária uma alteração do RCM aprovado, o pedido de alteração deverá ser submetido de acordo com a legislação vigente.
- O RV deve aprovar, assinar e datar todos os RPS preparados. O RV deve rever, assinar e datar os RPS preparados por outras instituições, empresas subcontratadas ou outros TAIMM.

10.10. ESTUDOS DE SEGURANÇA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

- A condução dos ESPA deve cumprir todos os requisitos legais.
- A direcção da empresa deve aprovar os protocolos destes estudos, assinando-os e datando-os.
- O TAIMM deve manter um registo actualizado de todos os ESPA, ao qual o RV deve ter acesso.
- O RV deve supervisionar o protocolo, devendo esta supervisão ficar devidamente documentada.
- Estes estudos devem ser conduzidos de acordo com o protocolo aprovado. As condições de notificação de SEA detectadas no decurso do estudo devem ser observadas de acordo com a notificação imediata de casos individuais de SEA dos produtos autorizados.
- Periodicamente o TAIMM deve monitorizar o estudo para garantir a qualidade e fiabilidade das informações obtidas. Devem ser realizados relatórios de monitorização.
- Para cada estudo deve ser escrito um relatório final que inclua todos os resultados obtidos, de modo a preencher todos os requisitos definidos por lei.
- O RV deve supervisionar os relatórios de seguimento e o relatório final do ESPA, bem como qualquer avaliação intermédia dos resultados obtidos.
- Recomenda-se que a direcção da empresa aprove estes estudos, assinando-os e datando-os.

10.11. ARQUIVO

- O sistema de gestão do arquivo estabelecido pelos TAIMM e FDM deve garantir a conservação adequada da documentação gerada através das actividades de Vigilância, assim como a sua rápida e completa disponibilidade sempre que necessário.

- Os relatórios de SEA recebidos e documentos de seguimento adicionais, os RPS e correspondência mantida com as autoridades de saúde devem ser arquivados por um período não inferior a 5 anos após a revogação da AIM do medicamento ou o fim da comercialização do DM.
- O TAIMM e o FDM devem reter, ao longo da sua existência, os SOP em vigor e o último substituído, bem como o histórico das alterações ocorridas nos seus SOP (por exemplo através das versões das SOPs) e ainda a documentação referente ao pessoal envolvido na área da Vigilância.
- O acesso ao arquivo deve ser limitado às pessoas autorizadas e qualquer acesso deve ser devidamente registado.
- Deve existir um sistema de registo de todos os documentos arquivados, com um sistema de controlo de toda a informação recebida e expedida do arquivo.

10.12. AUDITORIA

- O TAIMM e o FDM devem realizar auditorias periódicas ao sistema de Vigilância, de acordo com o programa definido, com vista a verificar se todas as actividades decorrem tal como definido nos SOP aplicáveis e legislação vigente.
- As auditorias não devem ser realizadas por pessoas envolvidas na área da Vigilância da empresa, para evitar que auditem as suas próprias actividades.
- O relatório da auditoria deverá ser apresentado directamente à direcção da empresa e ao RV. Deve haver evidências escritas da data em que esta informação foi enviada e recebida por cada uma das entidades.
- Os registos de todas as auditorias devem ser arquivados, bem como todas as acções preventivas e correctivas propostas para corrigir os desvios encontrados.
- As actividades de seguimento das acções correctivas devem ser registadas e documentadas.

Abreviaturas e Glossário

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CCSI	<i>Company Core Safety Information</i>
DM	Dispositivo Médico
EA	Experiência Adversa
ESPA	Estudos de Segurança Pós-Autorização
FDM	Fabricante do Dispositivo Médico
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatórios Periódicos de Segurança
RV	Responsável de Vigilância
TAIMM	Titular da Autorização de Introdução no Mercado do Medicamento
SEA	Suspeita de Experiência Adversa
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Procedimento Operativo Padrão)

Company Core Data Sheet (CCDS) – Documento preparado pelo TAIMM contendo, além da informação de segurança, informação sobre as indicações, posologia, farmacologia e outras informações relevantes sobre o produto.

Company Core Safety Information (CCSI) – Informação de segurança contida no CCDS.

Direcção – Pessoa ou grupo de pessoas com autoridade e responsabilidade formal de assegurar que o titular de AIM está organizado e funciona de acordo com os princípios das Boas Práticas de Vigilância.

Descrição de Funções – Documento que descreve, para cada funcionário da empresa TAIMM, a posição hierárquica, funções básicas, obrigações e responsabilidades.

Estudo de Segurança Pós-autorização de Introdução no Mercado – Estudo farmacoepidemiológico ou ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado.

Experiência Adversa Medicamentosa – Qualquer evento adverso medicamentoso associado à utilização de um medicamento em humanos, considerado ou não relacionado com o medicamento, e que ocorra:

- Durante a utilização de um medicamento no âmbito da prática profissional;
- Na sequência de uma sobredosagem, acidental ou intencional;
- Na sequência de uma situação de abuso de um medicamento;
- Na sequência da descontinuação de um medicamento;
- Qualquer falha da acção farmacológica esperada (falta de efeito).

Nota: Para efeitos deste documento, os termos “experiência adversa” referem-se tanto a medicamentos como a dispositivos médicos.

Procedimento Operativo Padrão – Conjunto de instruções detalhadas por escrito que permitem desempenhar uma tarefa específica.

Relatório Periódico de Segurança – Comunicação periódica e actualizada da informação de segurança disponível a nível mundial referente a cada medicamento, acompanhada da avaliação científica dos riscos e benefícios do mesmo.

Responsável de Vigilância – Pessoa designada pelo TAIMM para desempenhar todas as actividades de Vigilância, de acordo com a legislação nacional e comunitária em vigor. Pessoa que, em matéria de Vigilância, representa o TAIMM perante as autoridades competentes.

Capítulo 11

Comparticipações e avaliação económica



11. COMPARTICIPAÇÕES E AVALIAÇÃO ECONÓMICA

ANA PAULA AMORIM, ELSA BARROS, HELENA MAIA, NUNO SILVÉRIO, SOFIA CRISÓSTOMO, SOFIA OLIVEIRA

11.1. INTRODUÇÃO

O Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares (FACR) deve participar como membro coordenador de equipas interdisciplinares na concepção e desenvolvimento da estratégia de participação e de avaliação económica, se for o caso.

11.2. CONSTITUIÇÃO DA EQUIPA

A equipa deve incluir:

A – Companhia

- Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares
- *Marketing*
- Departamento Médico / Investigação e Desenvolvimento

B – Fora da Companhia

- Líder(es) de opinião
- Economista da Saúde
- Outros

11.3. PORQUÊ A NECESSIDADE DE PARTICIPAÇÃO?

A participação dos medicamentos assegura a equidade no acesso aos medicamentos.

11.4. PORQUÊ A NECESSIDADE DE AVALIAÇÃO ECONÓMICA?

Como os fundos disponíveis para o financiamento do sistema de saúde são limitados, tornam-se necessárias informações e ferramentas adicionais para fundamentar as decisões sobre a alocação dos recursos. A avaliação económica é uma das ferramentas à disposição dos decisores para tornar as suas decisões mais racionais e a alocação dos recursos mais eficiente.

A necessidade da avaliação económica das tecnologias de saúde, em particular dos medicamentos, aumentou nos últimos anos. Exemplo disso foi a publicação pelo Infarmed das Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos, em Novembro de 1998.

Legalmente, a avaliação económica é necessária, no âmbito de um pedido de participação, para novos medicamentos (com mecanismo farmacológico inovador ou não) e novas formas farmacêuticas, com benefícios clínicos mas que apresentem um custo de tratamento (quando se considera apenas o custo do medicamento) superior ao das alternativas terapêuticas já participadas.

Pode também ser considerada necessária a realização de um estudo de avaliação económica noutras situações, nomeadamente:

- Medicamentos destinados a patologias que envolvem encargos avultados para o Estado (número muito elevado de doentes ou medicamentos muito dispendiosos);
- Medicamentos mais eficazes, mas também com um perfil de segurança menos favorável do que as alternativas terapêuticas existentes;

No entanto, convém ter presente que o estudo de avaliação económica é dispensável se o medicamento ou a nova forma farmacêutica trazer valor terapêutico acrescentado e comprovado, relativamente às alternativas participadas, desde que o diferencial de preço relativamente ao comparador não exceda 5%.

Recomenda-se, neste contexto, esclarecer atempadamente com o Infarmed o comparador a considerar.

11.5. ESTRUTURA E CONTEÚDO DESTE CAPÍTULO

Secção 1: Medicamentos com novas substâncias activas.

Secção 2: Medicamentos Cópia.

Secção 3: Medicamentos Genéricos.

Secção 4: Medicamentos com novas apresentações / dosagens / formas farmacêuticas.

Secção 5: Medicamentos contendo associações de substâncias activas já participadas.

Secção 6: Medicamentos contendo associações de substâncias activas ainda não participadas isoladamente.

Secção 7: Reavaliação de participações.

SECÇÃO 1: MEDICAMENTOS COM NOVAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

Preparação de documentação de suporte a processos de participação de novas moléculas, que carecem de estudo de avaliação económica.

Fase Pré-Clínica e Fase Clínica - Ensaio de Fase I¹

Análise e Posicionamento do Produto:

- Identificação das características da molécula:
 - Nova classe vs. *me too*.
- Identificação das indicações esperadas:
 - Novas indicações vs. Indicações aprovadas para outros medicamentos já existentes.

¹ Se for possível a realização de ensaios clínicos (ECs) em Portugal, esta análise deve ser feita antes da selecção sobre quais os ECs se irão realizar, para possibilitar a escolha dos ECs que mais se assemelhem à realidade/prática clínica local e cujos dados serão utilizados no eventual estudo farmacoeconómico. Mesmo que não seja necessária a realização de estudo de avaliação económica, a disponibilidade de ensaios clínicos realizados localmente é uma mais-valia para suporte do Pedido de Participação.

- Identificação das alternativas terapêuticas existentes ou em fase de desenvolvimento:
 - Pesquisa dos *pipelines* da concorrência:
 - Scrip;
 - Bases de dados de novas moléculas;
 - Patentes;
 - Identificação de outras alternativas não medicamentosas para a patologia em causa;
- Identificação do potencial do mercado em termos globais:
 - Identificação do mercado global para as indicações em análise:
 - Segmentação do(s) mercado(s) encontrado(s);
 - Pesquisa de alternativas;
 - Cálculo do valor total do mercado.

Fase Clínica - Ensaios de Fase II

- Consolidação das análises anteriores.
- Confirmação da eficácia da molécula.
 - Perfil de eficácia;
 - Perfil farmacocinético;
 - Gama de dosagens esperadas para a prática clínica.
- Confirmação das alternativas terapêuticas existentes ou em fase de desenvolvimento.
- Análise dos dados iniciais do perfil de eficácia e de segurança face aos comparadores.
- Recolha de dados epidemiológicos da patologia a nível nacional e internacional.
 - Epidemiologia da doença;
 - Custo da doença;
 - Importância social da doença.
- Identificação da provável classificação fármaco-terapêutica da molécula e do eventual escalão de participação.
- Pesquisa de questionários de qualidade de vida para a patologia em causa.
- Criação de novos questionários, caso seja necessário.
- Pesquisa de modelos de recolha de dados de Resultados em Saúde (*Health Outcomes*) para a patologia em causa.
- Fontes de pesquisa:
 - Literatura internacional;
 - Literatura nacional;
 - Associações de doentes;
 - Dados epidemiológicos internacionais;
 - Dados epidemiológicos nacionais;
 - Líderes de opinião;
 - Desenvolvimento inicial do modelo económico global (normalmente pela “Casa-Mãe”, para as multinacionais).

Fase Clínica - Ensaios de Fase IIIA

- Consolidação das análises anteriores.
- Confirmação dos perfis de eficácia e segurança da nova molécula face aos comparadores activos existentes e em fase semelhante de desenvolvimento.
- Determinação da necessidade de realização de estudos económicos em fase III.
 - *Piggy back*;
 - Outros.

Fase Clínica - Ensaios de Fase IIIB / Pré-Registo

- Consolidação das análises anteriores;
- Terminar a recolha de dados epidemiológicos da patologia, preferencialmente, relativos ao próprio país;
- Identificação das indicações terapêuticas esperadas na AIM. Análise da redacção prevista para o RCM e das suas implicações;
- Confirmação das principais alternativas terapêuticas no mercado;
- Identificação da molécula já comparticipada com características mais semelhantes à molécula em análise;
- Identificação de possíveis moléculas que possam alterar a situação acima identificada à data do pedido de comparticipação;
- Recolha e consolidação de dados clínicos das diferentes alternativas existentes (revisão sistemática e meta-análises);
- Recolha de dados de custos das diferentes alternativas existentes;
- Pesquisa de decisões já praticadas pelo Estado português, em áreas semelhantes;
- Desenvolvimento de um modelo económico global;
- Avaliação da necessidade de adaptação do modelo económico global à realidade portuguesa ou de realização de um modelo económico local;
- Discussão com os peritos do INFARMED acerca dos comparadores a utilizar no modelo/ estudo de avaliação económica. Geralmente deverão ser:
 - A molécula mais utilizada;
 - A molécula mais eficaz;
 - A molécula mais barata.

Tal como referido nas Orientações Metodológicas, “no caso de haver dificuldade em identificar os comparadores adequados, estes deverão ser estabelecidos por acordo entre o autor e o destinatário do estudo de avaliação económica”. Assim, deve ser obtida uma confirmação, por escrito, por parte do INFARMED sobre quais o(s) comparador(es) a utilizar no estudo de avaliação económica, e quanto tempo terá a companhia para apresentar o referido estudo, com base nessa comparação.

- Determinação dos benefícios clínicos e económicos da nova molécula;
- Finalização do modelo económico de suporte à comparticipação;
- Implementação do modelo económico, a nível local.

Fase IV

- Confirmação de todos os pressupostos após aprovação da AIM.
- Cálculo do preço máximo passível de ser obtido e pedido de preço à DGE.
- Elaboração do relatório final do estudo de avaliação económica, de acordo com a legislação em vigor.
- Decisão sobre o preço a propor para efeito de comparticipação.
- Preparação do dossier de suporte à comparticipação, de acordo com as Instruções aos Requerentes.
- Entrega do pedido de comparticipação.
- Acompanhamento do pedido de comparticipação.

O acompanhamento da submissão de um pedido de comparticipação/estudos de avaliação económica deve ser feito periodicamente.

O processo do pedido de comparticipação pode ser consultado no INFARMED. Nessa consulta pode ser solicitado o fornecimento de cópia dos documentos/pareceres que não sejam do conhecimento da Empresa. A cópia deve ser autenticada pelo INFARMED.
- Resolução de problemas / questões decorrentes do processo de avaliação do pedido de comparticipação.

- Possibilidade de estabelecimento de acordos específicos que viabilizem a participação de acordo com a legislação em vigor.
- Obtenção da aprovação da participação.
- Comunicação da mesma:
 - Internamente;
 - DGE (se o PVP aprovado para participação for mais baixo que o inicialmente aprovado pela DGE);
 - Mercado;
 - Notificação ao INFARMED da data de lançamento, de acordo com a legislação em vigor².

No caso de medicamentos que não necessitem de um estudo de avaliação económica para efeito de participação, poderão ser obviadas algumas das etapas atrás mencionadas, conforme for considerado adequado.

SECÇÃO 2: MEDICAMENTOS CÓPIA

Preparação de documentação de suporte a processos de participação de cópias.

Fase IV

- Pedido de preço à DGE.
- Pesquisa de mercado com identificação de todos os similares existentes (não genéricos).
- Identificação do medicamento similar com menor preço, que apresente consumos no âmbito do SNS – comparador.
- Em alternativa, a empresa poderá optar por um PVP igual ou inferior ao preço de referência em vigor, se este existir.
- Preparação do dossiê de suporte à participação, de acordo com as Instruções aos Requerentes.
- Entrega do pedido de participação.
- Acompanhamento do pedido de participação.
- Resolução de problemas / questões decorrentes do processo de avaliação do pedido de participação.
- Obtenção da aprovação da participação.
- Comunicação da mesma:
 - Internamente;
 - DGE (se o PVP aprovado para participação for mais baixo que o inicialmente aprovado pela DGE);
 - Mercado;
 - Notificação ao INFARMED da data de lançamento, de acordo com a legislação em vigor.

SECÇÃO 3: MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Preparação de documentação de suporte a processos de participação genéricos

Fase IV

- Identificação do medicamento de referência para o medicamento em causa.

² NB: O medicamento deverá ser comercializado no prazo máximo de 1 ano após publicação da participação em DR, sob pena de vir a perder a participação.

- Obter confirmação por escrito, por parte do INFARMED e anteriormente ao início do processo de participação, de qual o medicamento inovador para o caso em análise.
- Pedido de preço à DGE.
- Preparação do dossiê de suporte à participação, de acordo com as Instruções aos Requerentes.
- Entrega do pedido de participação.
- Acompanhamento do pedido de participação.
- Resolução de problemas / questões decorrentes do processo de avaliação do pedido de participação.
- Obtenção da aprovação da participação.
- Comunicação da mesma:
 - Internamente;
 - Mercado;
 - DGE (se o PVP aprovado para participação for mais baixo que o inicialmente aprovado pela DGE);
 - Notificação ao INFARMED da data de lançamento, de acordo com a legislação em vigor.

SECÇÃO 4: NOVAS FORMAS FARMACÊUTICAS / NOVAS DOSAGENS / NOVAS APRESENTAÇÕES

Preparação de documentação de suporte a processos de participação de novas formas farmacêuticas / novas dosagens / novas apresentações.

Fase IV

- Pedido de preço à DGE.
- Identificação dos medicamentos contendo a mesma substância activa com forma farmacêutica equivalente ou semelhante.
- Análise do preço máximo com base no preço por mg do medicamento de comparação, para embalagens equivalentes³, ou no custo de tratamento diário, conforme os casos.
- Em alternativa, a empresa poderá optar por um PVP igual ou inferior ao preço de referência em vigor, se este existir.
- Preparação do dossiê de suporte à participação, de acordo com as Instruções aos Requerentes.
- Entrega do pedido de participação.
- Acompanhamento do pedido de participação.
- Resolução de problemas / questões decorrentes do processo de avaliação do pedido de participação.
- Obtenção da aprovação da participação.
- Comunicação da mesma:
 - Internamente;
 - DGE (se o PVP aprovado para participação for mais baixo que o inicialmente aprovado pela DGE);
 - Mercado;
 - Notificação ao INFARMED da data de lançamento, de acordo com a legislação em vigor.

SECÇÃO 5: MEDICAMENTOS CONTENDO ASSOCIAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS JÁ COMPARTICIPADAS

Preparação de documentação de suporte a processos de participação de associações de substâncias activas já participadas.

³ Ter em conta o comentário feito no fim do ponto 3 relativamente à possibilidade de fundamentar valor terapêutico acrescentado e poder utilizar a cláusula dos 5% adicionais.

Fase IV

- Pedido de preço à DGE.
- Identificação dos medicamentos contendo as substâncias activas em forma isolada.
- Análise do custo de tratamento diário com as diversas substâncias activas quando administradas isoladamente e quando administradas em associação.
- Preparação do dossiê de suporte à participação, de acordo com as Instruções aos requerentes.
- Entrega do pedido de participação.
- Acompanhamento do pedido de participação.
- Resolução de problemas / questões decorrentes do processo de avaliação do pedido de participação.
- Obtenção da aprovação da participação.
- Comunicação da mesma:
 - Internamente;
 - DGE (se o PVP aprovado para participação for mais baixo que o inicialmente aprovado pela DGE);
 - Mercado;
 - Notificação ao INFARMED da data de lançamento, de acordo com a legislação em vigor.

SECÇÃO 6: MEDICAMENTOS CONTENDO ASSOCIAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS AINDA NÃO COMPARTICIPADAS ISOLADAMENTE

Preparação de documentação de suporte a processos de participação de associações de substâncias activas não participadas isoladamente.

Ver Secção 1. O procedimento é basicamente o mesmo.

SECÇÃO 7: REAVALIAÇÃO DE PARTICIPAÇÕES

O INFARMED pode proceder à reavaliação sistemática dos medicamentos participados.

A inclusão de medicamentos na lista de medicamentos participados pelo Serviço Nacional de Saúde e a respectiva exclusão dependem do grau de qualidade da demonstração da evidência científica e de efectividade para as indicações terapêuticas reclamadas, associada à verificação de uma favorável relação benefício-risco.

Assim, qualquer processo de reavaliação da participação deve seguir os pressupostos acima mencionados.

SECÇÃO 8: PREÇO DE REFERÊNCIA

Qualquer medicamento incluído num Grupo Homogéneo terá a participação a incidir unicamente sobre o valor do Preço de Referência, ou sobre o seu PVP se este for inferior ao Preço de Referência.

De acordo com a legislação em vigor, o valor do preço de Referência corresponde ao PVP do genérico com o preço mais alto, participado.

O FACR deve monitorizar regularmente a publicação de participações em Diário da República, o lançamento de medicamentos genéricos assim como os consumos efectivos a nível do SNS para poder estimar a data de impacto da criação de novos Grupos Homogéneos.

Bibliografia: Legislação e Normas

Preços

- **Regime de fixação dos preços dos medicamentos**
Portaria n.º 29/90, de 13 de Janeiro.
- **Regime de preços de medicamentos não sujeitos a receita médica**
Portaria n.º 713/2000, de 5 de Setembro.
- **Regime especial de preços de medicamentos genéricos**
Portaria n.º 577/2001, de 7 de Junho.

Comparticipação

- **Regime de participação do Estado no preço dos medicamentos**
Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho, alterado pelos Decretos-Lei n.º 305/98, de 7 de Outubro, e n.º 205/2000, de 1 de Setembro.
- **Grupos e subgrupos fármaco-terapêuticos que integram os diferentes escalões de participação**
Portaria n.º 743/93, de 16 de Agosto, alterada pelas Portarias n.º 734/94, de 12 de Agosto, n.º 1063/94, de 2 de Dezembro, n.º 706/95, de 3 de Julho e n.º 543/2001, de 30 de Maio.
- **Classificação fármaco-terapêutica dos medicamentos**
Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de Março.
- **Instruções aos requerentes de pedidos de participação de medicamentos para uso humano**
Deliberação n.º 638/98, de 3 de Dezembro.
- **Demonstração da evidência científica de eficácia e de efectividade para as indicações terapêuticas reclamadas, associada à verificação de uma favorável relação benefício-risco para efeitos de inclusão e exclusão de medicamentos na lista de medicamentos participados pelo Sistema Nacional de Saúde**
Despacho n.º 22651/2000, de 9 de Novembro.
- **Determinação relativa às dimensões das embalagens, de medicamentos susceptíveis de participação pelo Estado no respectivo preço, em função da indicação terapêutica a que se destinam, da posologia e da duração do tratamento**
Portaria n.º 1278/2001, de 14 de Novembro.
- **Critérios e procedimentos para decisão de participação**
INFARMED - Circular Normativa N°001/CA de 04-09-2003.

Avaliação económica

- **Orientações metodológicas a observar nos estudos de avaliação económica de medicamentos**
Despacho do Ministério da Saúde n.º 19064/99, de 9 de Setembro.

Geral

- INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada.

Capítulo 12

Gestão de crise



12. GESTÃO DE CRISE

ANA PAULA AMORIM E FERNANDA ALEIXO

12.1. INTRODUÇÃO

12.1.1. DEFINIÇÕES

Uma **crise** pode ser definida como um evento prejudicial ou uma situação crítica não recorrente. Quando envolve um medicamento ou produto de saúde, pode ter implicações para os doentes, profissionais de saúde, agências reguladoras, outros clientes internos ou externos e para os *media*.

Neste contexto é recomendável que cada companhia e agência reguladora tenham um sistema pré-definido de como actuar em caso de crise.

Sendo o objectivo final da indústria e da autoridade a saúde pública, é natural que a confiança pública na indústria ou na entidade reguladora dependa da forma como se responde nas primeiras horas após a crise.

As crises podem surgir como consequência de várias situações, sendo as mais frequentes: Reacções adversas graves e inesperadas, descobertas no âmbito da segurança, ineficácia de um dispositivo, sabotagem, acções determinadas pela entidade reguladora, situações adversas relacionadas com um concorrente da mesma classe, cobertura adversa pelos *media* e acções de natureza legal.

Uma eficaz **GESTÃO DE CRISE** passa pela rápida implementação de acções pró-activas, baseadas num conjunto de orientações pré-definidas na organização, com o objectivo de minimizar os efeitos negativos da crise e o seu potencial desenvolvimento exponencial.

12.2. OBJECTIVOS

Os **OBJECTIVOS** de uma gestão de crise eficaz são:

- a protecção do bem-estar dos doentes / utentes ou outras pessoas expostas ao produto;
- a minimização dos danos;
- a coordenação entre subsidiárias e “Casa-mãe” (se aplicável);
- a informação e comunicação apropriadas por forma a evitar o alarme ou pânico desnecessários;
- assegurar que a informação é consistente e fornecida atempadamente à organização interna, à autoridade, ao público e aos *media*;
- pôr fim à ocorrência no mais curto intervalo de tempo;
- assegurar o cumprimento dos requisitos legais, regulamentares, de segurança e éticos.

12.3. ELEMENTOS NECESSÁRIOS PARA A GESTÃO DE CRISE

- Identificar e treinar uma equipa de crise;
- Coordenação eficaz;
- Identificar a situação como crise;
- Definir os objectivos a alcançar;
- Definir e implementar um plano de acção;
- Conduzir uma investigação;
- Estabelecer um plano de comunicação interno e externo;
- Registar todas as actividades;
- Implementar acções de prevenção futuras.

De salientar que é **extremamente importante** a pró-actividade, de forma a assegurar que os prazos são cumpridos, pois um atraso na elaboração de um plano de acção aumenta o risco de que forças externas tomem o controlo da situação e destruam até os melhores planos.

Os planos de acção devem ser formulados em dois dias de calendário. Este período deverá ser menor, talvez de algumas horas, em caso de risco da segurança dos doentes, já que o bem-estar do doentes e das pessoas expostas ao produto deve ser sempre a primeira prioridade.

12.3.1. IDENTIFICAÇÃO E TREINO DA EQUIPA DE CRISE

Além do “QUANDO” é crucial **QUEM** faz parte da equipa de crise.

A equipa de crise deve ser pró-activa e desenvolver planos de contingência, de forma a cobrir todos os prováveis desenvolvimentos, da forma mais eficiente possível.

A equipa de crise deve ser responsável pela gestão de todos os aspectos da crise, avaliando os elementos de base e identificando a(s) audiência(s) “chave” para explanação e documentação do plano de acção.

A selecção dos membros da equipa de crise, e em particular do seu Líder e do Coordenador, deve ser cuidadosa.

Enquanto o Líder deve ser uma pessoa que mantém algum distanciamento relativamente à fase operacional, reflectindo sobre a estratégia e sendo o interlocutor preferencial do Coordenador, este está no centro da acção, gerindo a informação *in and out* e elaborando o plano de acção.

Existem dois tipos de profissionais que devem fazer parte da equipa: 1) pessoa com experiência/treinada nos processos de gestão de crise, e 2) pessoa com um conhecimento profundo do medicamento ou produto, ou com conhecimentos relevantes do assunto em causa e com relações institucionais bem estabelecidas (exemplo o Farmacêutico de Assuntos Regulamentares e Científicos).

A nomeação do Líder e do Coordenador da Equipa de Crise deve ser efectuada por um executivo *senior*, o qual também deve assegurar todo os recursos à equipa da gestão de crise e que devem envolver minimamente:

- Apoio Logístico: Deve estar definida uma sala pré-equipada com telefones e equipamento audiovisual e que será o centro activo da gestão. A equipa de gestão crise deve poder trabalhar em condições que não interfiram com as actividades normais da organização.

- Devem estar nomeados elementos de vários departamentos, a ser chamados consoante o tipo de crise em questão. Exs.: Dpto. Médico, Dpto. de Logística, Dpto. de Marketing e Director de vendas, para a comunicação com os DIM's.
- Uma ou duas secretárias de apoio, tendo em conta a gestão de telefonemas e o registo das acções
- Telefonista e/ou recepcionista, avisada, informada e treinada.

Na tabela seguinte, encontram-se os elementos fundamentais de uma equipa de crise e as respectivas responsabilidades.

Função	Responsabilidades
<i>Líder da equipa</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assegura que a crise é gerida de forma eficaz e de acordo com os padrões mais elevados. ■ Informa os executivos seniores adequados, em função da situação, para uma tomada de decisão(ões) rápida(s). ■ Avalia qualquer necessidade de recursos para a execução da resolução da situação. ■ Conduz objectivamente as reuniões, focando as questões de comunicação e impacto nos clientes e no negócio. ■ Assegura que existe um sistema de revisão e aprovação rápida dos documentos. ■ Lidera um plano de comunicação robusto. ■ Assegura um envolvimento apropriado de terceiros, sempre que necessário (ex.: consultores de informação). ■ Garante um aconselhamento, se o mesmo for necessário para os profissionais envolvidos na crise.
<i>Coordenador</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Desenvolve a direcção da equipa, dispondo para isso de todos os contactos dos seus membros, de forma a facilitar a comunicação. ■ Agenda as reuniões. ■ Detém a lista padrão de objectivos com os planos de acção, seus prazos e respectivos responsáveis. ■ Desenvolve e mantém actualizada uma lista de contactos (exemplo; consultores, advogados, entre outros) para os que estão envolvidos na crise. ■ Coordena a gestão da informação e documentação (exemplo: declarações aos media, questões e respostas, etc.). ■ Responsabiliza-se pela revisão e aprovação dos documentos. ■ É o responsável pela(s) ferramenta(s) de comunicação.
<i>Membros da equipa</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Executam o plano de acção, nos assuntos sob sua responsabilidade, como primeira prioridade, até que a crise tenha sido efectivamente resolvida e a equipa dissolvida. ■ Demonstram flexibilidade e acessibilidade no caso de serem convocadas reuniões de emergência. ■ Monitorizam, numa base diária, as notícias divulgadas pelos media, incluindo internet (apenas os membros seleccionados para o efeito).

- Os membros da equipa de crise devem estar oficialmente nomeados, devem conhecer as suas funções (detalhadas no Manual de Crise) e devem ser treinados com exercícios de simulação.
- É ainda fundamental que exista um porta-voz oficial para os contactos com os media, com treino específico nesta área particular e sensível de comunicação.
- Deve ainda existir um contacto único e oficial com as Autoridades: FACR (Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares) e/ou Director Técnico.

12.3.2. DEFINIR E IMPLEMENTAR UM PLANO DE ACÇÃO

Para assegurar que todos os aspectos da crise estão adequadamente analisados, a equipa de crise deve desenvolver planos de acção que incluem:

- Avaliação detalhada de toda a informação e implicações potenciais da mesma. Um conhecimento dos factores pré-crise fornece uma plataforma para o desenvolvimento de acções subsequentes;
- uma análise opcional de cada assunto, considerando factores individualmente, como, por ex.: bem-estar do doente, clima competitivo, rotulagem do produto, etc;
- uma lista padrão de objectivos, actualizada frequentemente (por exemplo, diariamente) especificando responsabilidades, prazos e recursos necessários;
- pontos de decisão, com prazos e critérios sempre que possível;
- descrição das ligações com a Investigação & Desenvolvimento, com parceiros de comercialização do produto (com um acordo claro relativamente às responsabilidades de cada parte, incluindo a divulgação da informação);
- descrição dos planos de interacção com filiais ou Casa-mãe;
- um plano de comunicação compreensivo, com o conteúdo adequado à audiência-alvo (previamente identificada), com especificação da autoridade competente para aprovação (quando e o quê), e com uma análise do impacto e prazos para as várias acções (processo de revisão ou aprovação rápida).

O plano de acção deve ser complementado com os documentos de suporte apropriados, e permitir um fluxo de informação expedito e facilitado.

12.3.3. INFRA-ESTRUTURA DE COMUNICAÇÕES

Naturalmente, o sucesso ou falha final de uma gestão de crise culmina na eficiência da comunicação em todos os estádios do processo.

A equipa da gestão de crise deve possuir o controlo total das comunicações e do fluxo de informação. O número e tipo de documentos, os quais incluem o conteúdo e datas das várias comunicações, podem diferir de crise para crise; contudo, os documentos seguintes devem ser preparados se e quando adequados e podem fazer parte de uma *check list* de controlo previamente elaborada:

- notificações detalhadas às filiais ou Casa-mãe;
- notificações às autoridades reguladoras;
- informação aos prescritores (*Dear Doctor Letters*) ou investigadores;
- informação aos colaboradores internos;
- informação à equipa de vendas;

- informação aos clientes: Hospitais, Armazenistas, Farmácias e ao Utente, se necessário;
- notificação aos investigadores, nas áreas terapêuticas relevantes, para assegurar que estão conhecedores da situação e informados dos mecanismos para gerir as perguntas;
- comunicações regulares, concertadas com o responsável pela comunicação e controladas com os advogados, se necessário;
- *press releases* para os media;
- documentos de perguntas e respostas, para serem usados em caso de questões externas;
- alteração da brochura do investigador, e todos os documentos de consentimento informado;
- proposta de alteração da rotulagem do medicamento ou produto, bem como da informação existente, pré-clínica ou clínica, se aplicável;
- seguimento cuidadoso da documentação para as autoridades reguladoras;
- detalhe dos eventos/casos, e acções de seguimento;
- relatório de perito;
- declaração à comunidade financeira, de saúde e da organização;
- traduções atempadas dos documentos anteriores, sempre que necessário;
- preparação de uma conferência de imprensa, se necessário, por forma a garantir a transparência da comunicação e a coragem de “dar a cara”;
- apresentação das “lições aprendidas” no período pós crise.

12.3.4. COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO

A informação deve ser difundida de acordo com um programa aprovado e definido previamente pela equipa de crise, e apenas após sua revisão e aprovação.

NUNCA deve ser divulgada informação prematura, inconsistente, incompleta ou falsa.

As autoridades reguladoras devem estar entre os primeiros alvos a ser informados.

O período para divulgação das informações será ditado pela necessidade dos doentes, médicos, agências reguladoras, accionistas, comunidade, legislação e empregados afectados/interessados.

A **segurança do doente** é sempre a primeira prioridade. Sempre que viável, a mesma informação deve ser difundida em todos os países (onde aplicável) ao mesmo tempo. Quando tal não é possível, este factor deve ser considerado no plano de acção da equipa de crise.

A informação deve ser tratada com profissionalismo e sensibilidade, pelo que todos os membros da organização devem saber que a mesma é confidencial, e que qualquer partilha de informação deverá ser efectuada de acordo com as orientações da equipa de crise.

12.4. TREINO DA EQUIPA DE CRISE

O sucesso da equipa de crise depende da boa articulação entre os seus membros e de treino específico, com acções simuladas.

Estas podem ser feitas internamente, recorrendo a pessoas com experiência nesta área, ou externamente, em empresas que fornecem este tipo de formação.

12.5. MANUAL DE CRISE

É útil a existência de um manual de crise, numerado e distribuído por todos os elementos nomeados para a equipa de crise, cuja elaboração e manutenção actualizada deve ser responsabilidade do coordenador.

O manual deve conter, no mínimo:

- Organigrama da equipa de Crise;
- Lista dos contactos respectivos;
- Lista de telefones de emergência;
- Lista de contactos úteis (telefone e fax): Autoridades, Casa-mãe, Clientes;
- Lista de contactos com os media;
- Um exemplar do *log book*;
- *Check list* das acções básicas e indispensáveis.

12.6. LOG BOOK

Todas as acções desenvolvidas no âmbito de uma gestão de crise, assim como toda a informação e comunicação recebida ou libertada para o exterior devem ser registadas num documento apropriado (*log book* – ver sugestão em anexo).

O *Log Book* deve ser assinado, em todas as páginas, pelo Coordenador. Deve ter as páginas sequencialmente numeradas e deve ser mantido permanentemente actualizado.

Deve ainda conter, em anexo, cópia dos documentos considerados relevantes.

Este documento é fundamental na avaliação pós-crise e na elaboração do relatório da crise.

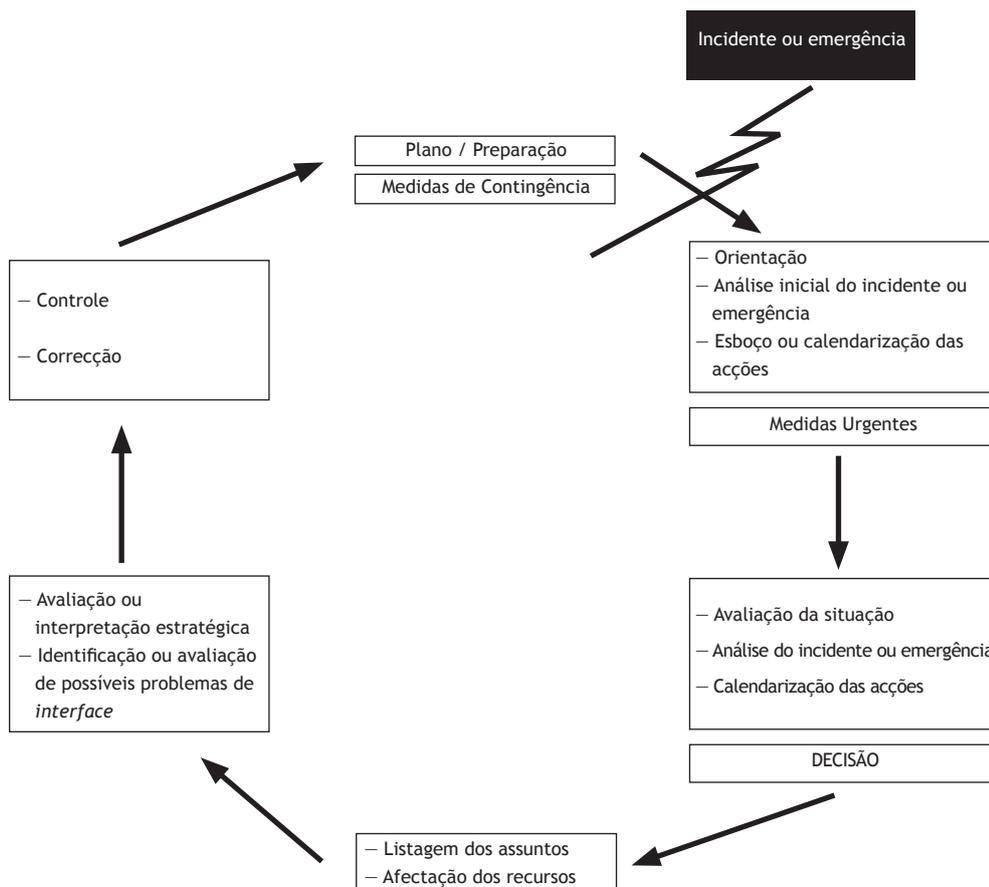
12.7. AVALIAÇÃO PÓS-CRISE

No período o mais curto possível após a crise, o coordenador deve preparar o respectivo relatório.

Este relatório deverá ser divulgado a determinados níveis da organização e às autoridades, se requerido.

Num período máximo de 1 mês após o encerramento da crise, o líder da equipa de gestão de crise deverá preparar uma análise do seu impacto e uma avaliação crítica dos aspectos aprendidos, de forma a melhorar o desempenho numa próxima crise.

CICLO DE UMA CRISE



Bibliografia

- 1- Dumitriu, Helene I., "Good Drug Regulatory Practices", Interpharm Press, Inc, Bufalo Grove, Illinois, 1997.
- 2- WHO (www.who.int/en/).
- 3- Stoka JL and Miller MA, Drug Information Journal, vol. 36; 325-331, 2002.

Anexo MODELO DE LOG BOOK

Gestão de crise.....(breve identificação) Data..... Assinatura.....

Hora	Comunicação recebida (De Quem, o Quê, Por Quem)	ACÇÃO DESENVOLVIDA	Comunicação libertada (O quê, para quem)	Responsável pela Acção

Pág X de Y

- Assinar todas as folhas
- Manter permanentemente actualizado
- Anexar os documentos relevantes

Capítulo 13

Publicidade



13. PUBLICIDADE

FERNANDA ALEIXO

13.1. DEFINIÇÃO

Considera-se publicidade¹ de medicamentos qualquer forma de comunicação, de informação, de prospecção ou de incentivo que directa ou indirectamente promova a sua prescrição, dispensa, venda, aquisição ou consumo.

13.2. PAPEL DO FARMACÊUTICO DE ASSUNTOS CIENTÍFICOS REGULAMENTARES (FACR) NA PUBLICIDADE

Tal como estipulado na lei¹, o titular da autorização de introdução no mercado ou a empresa responsável pela promoção do medicamento devem manter um serviço responsável pela informação relativa aos medicamentos que colocam no mercado, o qual deve dispor de toda a informação científica relativa aos mesmos e à publicidade realizada, em fichas que mencionam os destinatários, modo e data da primeira difusão.

- O FACR deve elaborar ou participar na elaboração de um procedimento interno que “regule” a preparação e aprovação dos meios usados para publicidade;
- assim sendo, o FACR deve ser envolvido, numa fase precoce da elaboração dos materiais e meios de publicidade, muito antes da sua divulgação aos destinatários, ou seja, de modo a garantir:
 - a revisão e aprovação, sob o ponto de vista legal, sugerindo alterações construtivas e fundamentadas, dos meios e materiais a ser utilizados;
 - a divulgação pró-activa de informação relevante, seja do foro legal ou sobre os produtos a promover;
 - o cumprimento dos diplomas legais, protocolos de parceria e demais regras vigentes relativas à publicidade.

O FACR pode ter o dever de formar e liderar os outros colegas da empresa ou serviço quanto às normas e regras aplicáveis, o que pode fazer através de elaboração de uma Norma de Execução Permanente ou Procedimento Operativo Padrão (NEP, POP, muitas vezes designadas como SOP) e consequente formação sobre a mesma aos alvos do local de trabalho. É pertinente que este procedimento tenha uma lista detalhada dos aspectos a verificar, de cumprimentos obrigatório ou facultativo, bem como os prazos para aprovação.

- *Como procedimento básico*, cada material usado para publicitar medicamentos ou produtos de saúde, deve ter uma ficha de registo da sua aprovação e distribuição, sendo os anexos 1 e 2 exemplos das mesmas.

¹ Definição de acordo com o Decreto-Lei 100/94 de 19 de Abril, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei 48/99 de 16 de Fevereiro.

- Deve ser definido na empresa qual o serviço responsável por arquivar um exemplar de cada material produzido, juntamente com a respectiva ficha. Este material tem de estar ao dispor da Autoridades e/ou Casa-mãe, para fins de auditoria, pelo período legal/ou interno) definido.
- O material publicitário obsoleto, impresso ou não, deve ser recolhido ou entregue na sede da empresa, para posterior destruição, de forma sistemática e não através do circuito usado para o lixo doméstico.

Bibliografia

- 1- Decreto-Lei 100/94 de 19 de Abril com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei 48/99 de 16 de Fevereiro
- 2- Protocolos Deontológicos entre a Apifarma e a Ordem dos Farmacêuticos (maio 1999) e entre a Apifarma e a Ordem dos Médicos (Julho 1999, aditado a 22/Abr/2002)

Anexo 1

EXEMPLO DE FICHA DE APROVAÇÃO DO MATERIAL PUBLICITÁRIO

Ficha de aprovação das acções de promoção N°:/<ano>

PRODUTO ou EVENTO ou ACÇÃO:			
TIPO DE MATERIAL:			
	<i>Assinatura</i>	<i>Data</i>	<i>Comentários</i>
Preparado por: Direcção de <i>Marketing</i> Gestor do Produto: <nome(s)>			
Revisto ou aprovado por:			
<i>Marketing</i> Internacional (quando aplicável)			
Dep. Médico Corporativo (quando aplicável)			
Dep. Médico local			
Direcção Vendas			
Direcção Técnica			
Direcção Regulamentar			
Direcção Geral			
<outros>			

Anexo 2

EXEMPLO DE FICHA DE CONTROLE DO MATERIAL USADO PARA PUBLICITAR MEDICAMENTOS OU PRODUTOS DE SAÚDE

Medicamento ou produto de saúde	
Acção ou material	
Quantidade	
Alvo(s) publicitáveis	
DIMs envolvidos	
Data da acção ou do seu início	
Data de encerramento, se prevista	

Capítulo 14

**Exportação, importação
e autorização de utilização
especial de medicamentos
(AUE)**



14. EXPORTAÇÃO, IMPORTAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL DE MEDICAMENTOS (AUE)

DINA CALDEIRA, IDEVOR MENDONÇA, RAQUEL PISSARRA

14.1. INTRODUÇÃO

A comercialização de medicamentos no espaço nacional só é possível mediante autorização de introdução no mercado (AIM)¹ concedida pelo INFARMED (caso dos procedimentos Nacional e de Reconhecimento Mútuo) ou pela Comissão Europeia (para o Procedimento Centralizado).

À semelhança do que acontece com os outros bens, os medicamentos podem ser introduzidos no espaço físico e fiscal português através de um **processo de importação**. Por outro lado, Portugal poderá também proceder à **exportação de medicamentos** para fora do seu território.

A comercialização de medicamentos reveste-se de aspectos particulares em determinados casos excepcionais previstos na lei, em que o INFARMED pode autorizar a utilização de medicamentos não possuidores de AIM, através do que se designa de **Autorização de Utilização Especial (AUE)**.

O objectivo deste capítulo é o de fornecer uma orientação em termos do enquadramento regulamentar que norteia a actividade do Profissional Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares (PFACR) e a sua responsabilidade nestas áreas em concreto.

14.2. PEDIDOS DE EXPORTAÇÃO

O FACR, que tem a seu cargo a orientação da exportação de medicamentos na Empresa Farmacêutica, deverá primeiro identificar, dentro do *portfolio* de produtos, aqueles que vão ao encontro das necessidades e preferências em termos de saúde pública dos mercados estrangeiros, tendo sempre em linha de conta que não são permitidas exportações de medicamentos que não possuam AIM² ou que tenham sido retirados do mercado por porem em risco a saúde pública.

Para efectuar uma exportação é necessário reunir a maior quantidade possível de informações sobre o país ou países para os quais se deseja exportar produtos, bem como as especificidades regulamentares de cada um deles. O FACR deverá ser por excelência o responsável pelo levantamento dos requisitos regulamentares exigidos em termos de documentação a fornecer, quer no país de origem, quer no país de destino. De salientar que os medicamentos a exportar não estão sujeitos às disposições legais estabelecidas pela Legislação Nacional no que diz respeito à embalagem, rotulagem e apresentação.

¹ A AIM pressupõe que o medicamento pode ser fabricado ou não em Portugal. Desde que tenha AIM não se pode falar em importação mas em introdução.

Na generalidade dos países, e no caso de não se tratar de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas³, os documentos que devem acompanhar os produtos a serem exportados são:

- Cópia autenticada do Certificado de AIM válido ou respectivo certificado de renovação, ou em sua substituição uma declaração assinada pela entidade reguladora responsável, atestando da existência e validade da respectiva AIM.
- Cópia do RCM do medicamento em causa, nos termos em que foi aprovado pelo INFARMED.
- Declaração atestando que dos produtos médico-farmacêuticos a exportar não constam substâncias psicotrópicas ou estupefacientes.
- Boletim de análise referente ao(s) lote(s) do produto a exportar.
- Certificado de Boas Práticas de Fabrico válido (emitido até 3 anos antes) e/ou Autorização de Fabrico do medicamento no país de origem.

Por forma a cumprir com imposições legais do local de destino, poderá ser também necessário enviar um Certificado de Medicamento (CM) modelo OMS, documento este emitido pelo INFARMED⁴ e que acompanhará o medicamento a exportar.

O FACR deve manter-se atento ao evoluir das exigências regulamentares específicas ao acto de exportação, quer ao nível nacional, quer ao nível das particularidades específicas de cada um dos territórios de destino, por forma a garantir que o processo de exportação cumpre com todos os requisitos legais, evitando assim constrangimentos e atrasos alfandegários que possam ter influência negativa em termos da qualidade/segurança/ eficácia e custo dos medicamentos exportados.

14.3. PEDIDOS DE IMPORTAÇÃO

Não existem restrições impostas por parte do governo português à livre circulação de bens e de medicamentos provenientes do espaço europeu. No entanto, sempre que o país de origem dos medicamentos importados seja um Estado terceiro à União Europeia (UE), a importação estará sempre sujeita a autorização pelo Conselho de Administração do INFARMED. Constituem excepção ao acima referido as importações de medicamentos provenientes de países que, embora não sendo integrantes da UE, tenham com esta celebrado acordos de Reconhecimento Mútuo.

Os medicamentos importados de Estados não membros da União Europeia devem, para cada lote, ser submetidos a análise qualitativa total e quantitativa, no que se refere pelo menos às substâncias activas, e a quaisquer outros ensaios necessários à comprovação da sua qualidade, de acordo com o estabelecido na autorização de introdução no mercado.

Os lotes de medicamentos controlados de acordo com as exigências referidas acima ficam então autorizados a circular livremente dentro do espaço nacional, acompanhados dos respectivos boletins de análise assinados pelo Técnico responsável.

Como membro integrante da UE, Portugal aplica as taxas externas de importação para os medicamentos que entram no espaço fiscal de um país a partir de território não nacional. O valor actualmente adicionado em termos

2 Excepto nos casos em que a empresa farmacêutica nacional funciona apenas como que um intermediário, entre o País / Empresa de Origem e o País / entidade de destino final.

3 No caso de se tratar de importações ou exportações de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, para além de se aplicar o normativo referenciado neste capítulo, aplica-se ainda o específico para este tipo de substâncias.

4 De notar que alguns países exigem, adicionalmente, que este CM seja Apostilhado (Apostilha de Haia) ou reconhecido pela sua Embaixada ou Consulado, quando não membro da Apostilha de Haia.

de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) é de 5% para os medicamentos sujeitos a receita médica obrigatória e de 19% para os medicamentos não sujeitos a receita médica.

14.4. PEDIDOS DE AUE PELAS INSTITUIÇÕES COM AUTORIZAÇÃO DE AQUISIÇÃO DIRECTA DE MEDICAMENTOS⁵

As AUE constituem um caso particular da importação / introdução no mercado nacional, isto é, em casos excepcionais previstos na Lei, o INFARMED pode autorizar a utilização de medicamentos não possuidores de AIM em Portugal, através da emissão de uma Autorização de Utilização Especial (AUE) concedida a instituições de saúde com autorização de aquisição directa de medicamentos.

Assim, a AUE poderá ser concedida aos seguintes medicamentos:

- Medicamentos imprescindíveis ao tratamento e diagnóstico de determinadas patologias (medicamentos com benefícios clínicos bem reconhecidos ou medicamentos com provas preliminares de benefício clínico, incluindo os que se encontrem em fase final de avaliação na UE);
- Medicamentos destinados exclusivamente a investigação e ensaios clínicos.

A utilização especial de medicamentos carece de autorização prévia a conceder pelo INFARMED.

Entende-se então por Autorizações de Utilização Especial de Medicamentos (AUE), as autorizações concedidas pelo INFARMED às instituições com autorização de aquisição directa de medicamentos, tais como hospitais e clínicas, assim como às entidades promotoras de ensaios clínicos, como por exemplo investigadores e laboratórios da indústria Farmacêutica.

As AUE solicitadas por estas instituições têm carácter excepcional e só podem ser requeridas desde que os medicamentos observem as seguintes condições de verificação cumulativa:

- 1) Não existirem registados em Portugal medicamentos essencialmente similares aprovados com idêntica composição qualitativa e quantitativa de substâncias activas e forma farmacêutica ou, quando existam, estes não estejam a ser comercializados, conforme declaração expressa do seu titular de AIM⁶ ou representante legal⁷;
- 2) Destinarem-se a resolver problemas clínicos comprovadamente sem terapêutica alternativa.

No caso de existir um FACR responsável pelos procedimentos associados à concessão de uma AUE, ele constituirá o elo de ligação fulcral entre as instituições de saúde, as autoridades e a entidade legalmente responsável pelo medicamento. Por isso mesmo, o FACR deverá assegurar-se de que fornece todos os elementos necessários para que as entidades de saúde possam atempadamente submeter ao INFARMED o pedido de AUE. Os documentos em causa são, na generalidade dos casos, uma cópia do certificado de AIM do país de origem do medicamento válido, ou em sua substituição cópia da última renovação da AIM, cópia actualizada do RCM, Documento Comprovativo de Boas Práticas de Fabrico do medicamento, caso este tenha obtido AIM fora da União Europeia ou de um país com o qual esta tenha celebrado acordo de reconhecimento mútuo, Declaração do Titular (ou seu responsável local) de AIM certificando que não está a comercializar o medicamento, caso este tenha AIM em Portugal.

5 No caso de se tratar de uma AUE de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, para além de se aplicar o normativo referenciado neste capítulo, aplica-se cumulativamente ainda o específico para este tipo de substâncias.

6 Este titular da AIM é um outro titular que não o consignatário nacional do medicamento sujeito a AUE.

7 Caso de licenças concedidas a uma empresa nacional, quando não é o titular o responsável pela sua comercialização.

14.5. PEDIDOS DE AUE DESTINADOS EXCLUSIVAMENTE A INVESTIGAÇÃO E ENSAIOS CLÍNICOS⁸

Estes pedidos destinam-se não só aos medicamentos ainda em fase de investigação (para os quais não existe uma AIM), mas também para os medicamentos que embora tenham AIM sejam utilizados em indicações diferentes das aprovadas (portanto, acabam na prática por não ter AIM para o fim a que se ensaiam/testam).

14.6. SISTEMA DE CONTROLO DAS AUE

As instituições de saúde devem manter nos respectivos serviços farmacêuticos um registo das aquisições, devendo o mesmo ser facultado ao INFARMED sempre que solicitado.

As instituições de saúde devem, em regra, apresentar anualmente um pedido único por medicamento, considerado de benefício clínico bem reconhecido. Este pedido deve ser apresentado ao INFARMED durante o mês de Setembro do ano precedente àquele para o qual se pretende a AUE.

O requerente deve comunicar ao INFARMED, até final de cada ano civil, as quantidades não utilizadas de um medicamento cuja AUE foi autorizada.

14.7. CONSELHOS PRÁTICOS PARA O FACR E ARTICULAÇÃO COM A ENTIDADE REGULADORA

O FACR possui um papel de ligação entre as actividades de âmbito farmacêutico associadas ao medicamento propriamente dito e o cumprimento dos procedimentos instituídos pela autoridade regulamentar, constituindo a sua postura pró-activa e assertiva perante as entidades envolvidas nos procedimentos de importação e exportação e a autoridade uma mais-valia determinante nas actividades abordadas neste capítulo.

O FACR desempenha um papel importante no que diz respeito à sua interacção com as entidades de saúde, não só pelo fornecimento da informação técnico-científica de suporte ao medicamento, como também na sensibilização das entidades de saúde para os procedimentos, disposições legais e prazos a cumprir, tentando sempre garantir que a informação fornecida às autoridades é o mais clara e consistente possível.

Abreviaturas e Glossário

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
UE	União Europeia
CM	Certificado de Medicamento
Exportação	Entende-se como exportação de medicamentos o seu envio para o estrangeiro a partir de território nacional.
Importação	Entende-se como importação a colocação no espaço físico e fiscal Português de medicamentos adquiridos no estrangeiro.

⁸ No caso de se tratar de uma AUE de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, para além de se aplicar o normativo referenciado neste capítulo, aplica-se cumulativamente ainda o específico para este tipo de substâncias.

AUE	Autorização de Utilização Especial
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
OMS	Organização Mundial de Saúde
FACR	Farmacêutico de Assuntos Regulamentares
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Referências bibliográficas

Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a nova redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro (Art. 60º).

Decreto-Lei n.º 272/95 de 23 de Outubro de 1995.

Despacho n.º 9114/2002, de 15 de Março, publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 102 de 3 de Maio de 2002.

INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. 2003.

Capítulo 15

Submissão electrónica de informação regulamentar



15. SUBMISSÃO ELECTRÓNICA DE INFORMAÇÃO REGULAMENTAR

TELMA COSTA

INTRODUÇÃO

O presente capítulo destina-se a assistir o Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares (FACR) na preparação e submissão de documentação regulamentar em formato electrónico na UE.

Constitui assim um *Documento Orientativo* com carácter pedagógico cujo objectivo principal é promover a gestão e submissão de dados por via electrónica, com rigor, qualidade e segurança.

É composto de três partes principais:

PARTE I – Analisa de uma forma genérica e abrangente os requisitos comuns a todos os tipos de submissão electrónica de informação regulamentar, disponibilizando ao FACR os conhecimentos essenciais para poder liderar e gerir adequadamente o processo de criação e submissão de dados regulamentares por via electrónica.

PARTE II – Destina-se a orientar o FACR na construção dos ficheiros em PDF que serão posteriormente utilizados na compilação e submissão de um dossiê de AIM segundo as normas eCTD.

PARTE III – Apresenta as recomendações específicas para os diferentes tipos de submissão electrónica desde o pedido de uma nova AIM, o envio de Informação sobre o medicamento, a submissão de alterações, até ao envio de informação no âmbito da farmacovigilância.

A concepção do presente capítulo baseou-se nas considerações dos Grupos de Trabalho, M2 EWG da ICH sobre o eCTD e no *“Telematics Implementation Group on electronic submissions”* (TIGes) e foi elaborado tendo em conta os vários documentos oficiais relacionados com o tema, nomeadamente:

- As especificações ICH do eCTD, podendo a sua versão actualizada ser consultada no site:
<http://www.ich.org>
- As especificações EU do Módulo 1, podendo a sua versão actualizada ser consultada no site:
<http://esubmission.eudra.org>

Levou também em conta o trabalho desenvolvido por algumas Agências Reguladoras, como por exemplo a Agência Holandesa - MEB, a Agência Francesa - AFSSAPS e a Agência Americana - FDA, bem como as orientações emanadas pelos grupos de trabalho criados no seio da EFPIA: Electronic Submission Task Force e PRIMAG. Reflecte ainda os desenvolvimentos do grupo *“Joint Implementation Team for the PIM (Product Information Management) System Specification”* gerido actualmente pela EMEA no âmbito da harmonização europeia das especificações para o Módulo 1.

Foi também ouvido o INFARMED, tendo este dado um contributo valioso na identificação de requisitos específicos da Agência Portuguesa, estando estes devidamente realçados ao longo do capítulo.

Sublinha-se o facto de que o presente documento reflecte a situação decorrente da informação disponível ao estado-da-arte em Abril de 2004.

Enquadramento e breve nota histórica

Apesar dos vários projectos que emergiram um pouco por toda a Europa ao longo da década passada na busca de um modelo padronizado para a submissão de documentação regulamentar em formato electrónico, anterior ao “eCTD”, nunca chegou a haver um padrão suficientemente consistente, e com especificações transversalmente aceites por todas as Agências Europeias, para satisfazer esse fim.

Surgiram na década de 90 alguns projectos como o DAMOS (Alemanha) e o SEDAMM (França), que são na realidade padrões para a construção de ambientes de revisão, funcionalmente muito complexos e que acabaram por sucumbir perante a harmonização que nos trouxe a ICH (apesar do DAMOS poder ser considerado um sucesso, com mais de 100 submissões em cerca de 10 anos).

No início da década de 90, diversas companhias farmacêuticas na Europa começaram a tentar submeter dossiês electrónicos, organizados em conformidade com os “*Notice to Applicants*” europeu e locais, utilizando uma estrutura simples de pastas e ficheiros, populada com documentos em formato Word ou PDF.

Em alguns países, as autoridades passaram a exigir uma cópia dos ficheiros informáticos de RCMs, FIs e rótulos.

Portugal deu os primeiros passos nesta matéria em 1991, altura em que se regista a primeira iniciativa conjunta entre alguns Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica da Indústria Farmacêutica que viriam mais tarde a fundar a APREFAR, e elementos da ex-DGAF, consubstanciada numa reunião com o objectivo de se tentar encontrar um linguagem padrão para submissão do RCM e FI em formato electrónico. Surgiu a ideia da submissão em formato ASCII para o RCM e FI.

Ainda no início da década de 90, a CREF, e mais tarde o INFARMED, passaram a solicitar a documentação relativa à informação do medicamento em disquete ou CD, com os ficheiros em formato Word for Windows 6.0 ou compatível.

Na reunião da ICH em 1998 decidiu-se partir em busca de uma uniformização mundial de especificações técnicas para a submissão de dossiês em formato electrónico com base no “*Common Technical Dossier*” que também já havia sido criado no seio do ICH.

Em Fevereiro de 2000, ainda antes de se esboçar o primeiro *draft* das especificações do eCTD, a EFPIA publicou dois trabalhos da autoria do Grupo de Trabalho “*Electronic Submission Task Force*”, a fim de:

- auxiliar as companhias farmacêuticas na criação de dossiês de registo em formato electrónico para a submissão a Agências Europeias;
- tentar uniformizar os formatos.

São estes a “*Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - General Considerations*”, (http://www.efpia.org/6_publ/document/gencon.pdf) e a “*Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Marketing Authorisation Application*” (http://www.efpia.org/6_publ/document/maaguid.pdf).

Em 31 de Maio de 2000, no âmbito do grupo ICH M2, surge o primeiro *draft* do eCTD concebido com base nos Módulos 2, 3, 4 e 5 do CTD. Entretanto, o eCTD progride através das suas diversas fases e, em Setembro de 2002, chega ao tão esperado “*Step 4*”.

Em Setembro de 2002 é publicada a primeira versão oficial (versão 3.0) das especificações mundiais para o “*electronic Common Technical Document - eCTD*”.

De notar que, embora o eCTD englobe o Módulo 1, sendo este o Módulo Regional, não pode ser contido nas especificações comuns às três regiões geográficas (EUA, UE e Japão). Para a Europa, é a EMEA a autoridade responsável pela sua preparação e publicação. A elaboração deste Módulo deve respeitar as considerações gerais contidas no Apêndice 5 das especificações do eCTD. O desenvolvimento das suas especificações tem estado a cargo do Grupo de Trabalho “*Telematics Implementation Group for electronic submissions*” - TIGes, o qual publicou em Julho de 2003 a versão 0.92 das Especificações do Módulo 1. (<http://esubmission.eudra.org/regional.html>).

Em cada Estado membro, a respectiva Agência do Medicamento deve adaptar os “*Notice to Applicants*” a esta nova realidade. A este respeito, as agências holandesa e francesa têm vindo a desenvolver separadamente projectos para criação de um Módulo 1 que obedeça à estrutura XML do eCTD. No entanto, os resultados não têm sido satisfatórios, uma vez que não estão totalmente em *compliance* com o “*draft*” das especificações para o Módulo 1 do eCTD Europeu.

Surge também em Junho de 1999 o projecto “*PIM - Product Information Management*”, da iniciativa conjunta de algumas empresas multinacionais e da EMEA. Este tem por objectivo o desenvolvimento de um sistema integrado que permita a submissão por via electrónica daqueles dados que são constantemente actualizados e modificados ao longo do ciclo de vida do medicamento, nomeadamente: RCM, FI e rotulagem; o PIM será embutido no Módulo 1 Europeu. Prevê-se a sua conclusão para finais de 2004.

A implementação do eCTD tem sido também uma prioridade de algumas empresas de *software* de gestão documental, como por exemplo a Liquent (<http://www.liquent.com>), Image Solutions (<http://www.imagesolutions.com>) e a Lorenz Archiv-Systeme (que desenvolveu o já referido sistema DAMOS) (<http://docubridge.com>), etc.

Desde Fevereiro de 2000 a EMEA tem vindo a publicar no seu *Website* exemplos e demonstrações do eCTD, bem como um gerador de eCTD (trata-se de uma ferramenta muito rudimentar, mas funcional) (<http://esubmission.eudra.org/ectd>).

A 4 de Fevereiro de 2004 é publicada a versão 3.2 do eCTD.

A 18 de Fevereiro de 2004 é submetido em Portugal o primeiro dossiê em formato eCTD no enquadramento de um processo de reconhecimento mútuo (PRM), tendo a Holanda como Estado Membro de Referência (EMR).

O porquê da submissão electrónica de dados

Graças à aplicação das novas tecnologias na área da informática, o FACR tem tido o seu trabalho um pouco mais facilitado no que concerne a criação de documentos escritos. Aproveitando os modelos personalizados de documentos e outras funções básicas dos processadores de texto, como as de copiar , cortar  e colar , a de registar as alterações , de embutir imagens e gráficos , etc., a elaboração do dossiê de AIM tornou-se mais simples e rigorosa, proporcionando ao FACR uma poupança de tempo e de recursos.

Por outro lado, ao longo dos últimos 10 anos, decorrente de um aumento muito significativo das exigências e requisitos legais necessários à submissão e manutenção de uma AIM, tem-se assistido a um aumento exponencial no volume de papel que é produzido. Começa a ser cada vez mais difícil gerir o aumento do espaço físico necessário para o arquivo dos volumes submetidos, quer nas instalações do titular da AIM, quer nas do INFARMED.

Torna-se assim evidente que a submissão electrónica de um pedido de AIM trará diversos benefícios para ambas as partes:

Logísticos

- Redução de papel impresso e de materiais para o arquivo (pastas, caixas, separadores, etiquetas, etc.); redução do espaço de armazenamento; simplificação do transporte da documentação.

Técnicos

- Maior eficiência na avaliação, através do recurso a marcadores e atalhos (*hyperlinks*); torna-se desnecessária a repetição de documentos ao longo do dossiê (p. ex.: o “*Core Data Sheet*” que acompanha cada relatório de perito).

Estes benefícios serão muito mais evidentes no caso de Processos Centralizados ou de Reconhecimento Mútuo em que o conteúdo do processo tem que ser distribuído pelas várias Agências Reguladoras.

Quando submeter em formato eCTD?

Desde 1 de Junho de 2003 que é possível submeter um pedido de AIM no formato eCTD. Contudo, não é ainda obrigatória a submissão em formato electrónico segundo as especificações eCTD.

Apesar disso, face às razões mencionadas atrás, grande parte das empresas estão já a preparar-se neste sentido, tendo já havido numerosos pedidos efectuados no âmbito do Procedimento Centralizado e de Reconhecimento Mútuo em formato eCTD, sendo ainda exigido nesta fase transitória uma cópia integral do processo em suporte de papel.

O que se pode submeter por via electrónica?

Qualquer tipo de documentação regulamentar pode ser submetida em formato electrónico de acordo com as orientações do presente documento orientativo. (ver Partes I, II e III).

As actuais “Instruções aos Requerentes” do INFARMED carecem de actualização, o que se aguarda para breve, estando prevista a submissão em formato electrónico do Módulo 1 e formulário do requerimento em formato Word e PDF, numa fase transitória antes da implementação obrigatória do eCTD.

Até à data, o envio de informação regulamentar por via electrónica, no âmbito de resposta a ofícios, submissão de alterações e/ou renovações, tem vindo a ser feito por submissão de disquete, CD-ROM ou *e-mail*, sempre em aditamento ao original em papel.

No âmbito da farmacovigilância, tem sido também comum a submissão das notificações das reacções adversas com recurso à Internet. Esta prática não está em conformidade com as actuais recomendações para submissão electrónica de dados (ver Parte III).

Os textos são habitualmente editados com o processador de texto, gravados em formato Word for Windows (e/ou em PDF) e copiados para uma disquete (ou enviados por e-mail). Observe-se que, de um modo geral, a troca de ficheiros através da Internet não respeita as normas básicas de segurança e confidencialidade, devendo as empresas optar por enviar a informação por um *gateway* (próprio ou de um *service provider*) que respeite as especificações ICH M2 ESTR1, ou alternativamente recorrendo ao serviço disponibilizado pela EMEA: Eudralink (ver Parte II, ponto 5).

Com a entrada em vigor do eCTD de forma obrigatória, as empresas terão que se adaptar às novas exigências, de forma a cumprir integralmente com as respectivas especificações <http://esubmission.eudra.org/ectd.html> (ver Parte II).

Assim, de uma forma simplificada, para construir o seu “*eDossiê*” será necessário:

1. Criar os documentos no processador de texto habitual, com as imagens, os gráficos e as tabelas; os marcadores e atalhos (hyperlinks) necessários.
2. Converter os documentos em ficheiros no formato PDF.
3. Popular o “*backbone*” XML do eCTD com os ficheiros em formato PDF.
4. Gravar o eCTD num suporte físico (CD, DVD, fita magnética) e enviar à(s) Agência(s) competente(s).

Posteriormente, os pedidos de elementos por parte do INFARMED e respectivas respostas serão enviados preferencialmente por via electrónica, utilizando para o efeito um sistema de comunicação segura e de transferência electrónica segura de ficheiros.

Que recursos informáticos são necessários?

- Um computador com programa de processamento de texto.
- Um programa para a conversão de ficheiros em formato PDF.
- Um programa para a criação e edição de ficheiros XML.
- Um *gateway* (próprio ou de um *service provider*) que respeite as especificações ICH M2 ESTR1. A finalidade deste *gateway* consiste em garantir os aspectos de confidencialidade, autenticidade e integridade das transmissões electrónicas de dados de informação farmacêutica (eCTD, Farmacovigilância, etc.)

PARTE I: A SUBMISSÃO ELECTRÓNICA DE DADOS REGULAMENTARES: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apresentam-se neste capítulo informações com carácter genérico e transversal ao conceito de submissão electrónica de dados regulamentares. Tem por objectivo disponibilizar ao FACR um conjunto de conhecimentos essenciais para poder liderar e gerir adequadamente o processo de submissão de dados regulamentares por via electrónica.

A informação aqui contida aplica-se a qualquer tipo de submissão electrónica.

I.15.1. ÂMBITO DA SUBMISSÃO ELECTRÓNICA

I.15.1.1. TIPO DE PRODUTO

A submissão electrónica de informação regulamentar é considerada válida se for submetida nos termos do presente Documento Orientativo para todos os medicamentos de uso humano que caíam na competência da EMEA e do INFARMED, i.e.: medicamentos de síntese, vacinas, produtos biológicos, produtos rDNA, derivados do sangue, medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos tradicionais à base de plantas e medicamentos homeopáticos.

I.15.1.2. TIPO DE SUBMISSÃO

Em princípio, qualquer tipo de documentação regulamentar pode ser submetida em formato electrónico de acordo com este Documento Orientativo, abrangendo novos pedidos de AIM (dossiês completos, abreviados destinados a pedidos Centralizados, Descentralizados, de Reconhecimento Mútuo ou Nacionais) a Relatórios Periódicos de Segurança, *Drug Master Files* e alterações .

I.15.1.3. FORMATO DE SUBMISSÃO

De um modo geral, a informação regulamentar deverá ser estruturada de acordo com o Documento Técnico Comum (CTD), ver <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>. Naqueles casos em que a informação possa ainda ser submetida no antigo formato de Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, todas as regras indicadas no presente Documento Orientativo para a submissão de informação electrónica também se aplicam. Para mais detalhes, consultar os pontos 1, 2 e 3 da Parte III deste Documento Orientativo.

I.15.2.SUPORTE DE PAPEL *VERSUS* SUPORTE ELECTRÓNICO

Actualmente na EMEA e na maioria dos Estados Membros (incluindo Portugal) ainda não é aceite a submissão de uma nova AIM em formato exclusivamente electrónico, sendo sempre necessária a entrega de cópia integral em papel.

No que concerne o INFARMED, as razões subjacentes prendem-se com questões do foro do Código de Procedimento Administrativo que ainda não legitima o suporte electrónico como documento oficial, como também com questões de ordem prática e logística que não estão ainda totalmente ultrapassadas.

A passagem de um dossiê em “só-papel” para “electrónico-mais-partes-em-papel” poderá ser feita em qualquer fase do ciclo de vida de um medicamento. Contudo, as autoridades normalmente preferem que esta passagem se dê numa situação em que se faça um alteração substancial ou uma renovação de AIM.

Tendencialmente, uma vez a informação entregue em formato electrónico, deverá continuar a ser enviada neste formato. Uma companhia poderá submeter uma nova AIM no formato eCTD, e depois responder às questões no formato PDF. O racional é de permitir às companhias que explorem e utilizem o formato XML sem ter a obrigação de continuar a utilizar o formato XML para submissões subsequentes para o mesmo produto. Contudo as autoridades preferem naturalmente que as companhias tendam a utilizar de forma mais continua o eCTD.

Requisitos do INFARMED

Para novos processos entregues segundo as actuais especificações do eCTD:

- 1 CD-ROM com dossiê integral em formato eCTD
- +
- 1 CD-ROM com Módulo 1 + Módulo 2 + Módulo 3
- +
- 1 CD-ROM com Módulo 1 + Módulo 2 + Módulo 4
- +
- 1 CD-ROM com Módulo 1 + Módulo 2 + Módulo 5
- +
- 1 cópia em papel do dossiê integral
- +
- 3 cópias em papel do Módulo 1
- +
- 3 cópias em papel do Módulo 2
- +
- 1 cópia em papel do Módulo 3, 4 e 5

Para processos antigos não conforme com as actuais especificações do eCTD:

1 CD-ROM ou disquete com Parte I* ou Módulo 1
+
1 CD-ROM com Partes III e IV* ou Módulo 4 e 5 (quando solicitados)
+
cópias em papel conforme “Instruções aos Requerentes”

I.15.3. **HARDWARE**

O INFARMED e as autoridades em geral, não aceitam qualquer tipo de *hardware* (*laptops, desktops, zip drivers, etc.*) das companhias relacionado com a entrega de uma submissão electrónica. A informação electrónica deverá apresentar-se em formato legível e utilizável pelo *software* e *hardware* existente/disponível nas autoridades para o efeito. Embora as autoridades, de um modo geral, e o INFARMED, em particular, tenham uma política de manter o *software* e as infra-estruturas de IT devidamente actualizadas de acordo com o estado-da-arte, a informação electrónica deverá não só ser legível no sistema operativo mais actualizado, como também deverá poder suportar versões mais antigas.

I.15.4. **FORMATOS DE FICHEIRO A UTILIZAR NA PREPARAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO**

I.15.4.1. **DISPOSIÇÕES GERAIS**

Qualquer documento em formato electrónico deverá tornar possível a uma autoridade a sua impressão numa forma legível (“*human readable*”) e ser adequado para ser analisado, revisto e copiado. Portanto, a documentação submetida em formato electrónico deverá:

- Permitir ao seu leitor uma visão clara e legível da informação no ecrã do monitor.
- Permitir ao utilizador/visor a impressão de cada documento página a página, tal como se fosse entregue em papel, mantendo as fontes, formatações especiais, formatos tabelares, paginação etc.
- Ser facilmente navegável, recorrendo-se à ajuda de estrutura de directórios, um índice bem estruturado em formato tabelar, a utilização de marcadores e hiperligações (*hyperlinks*) etc.
- Dispor de funções de pesquisa.

De modo a poder-se atingir os objectivos previstos acima, poderá recorrer-se aos seguintes formatos de ficheiro que estão conforme com as especificações do eCTD da ICH e EU e que são aceites pelo INFARMED e restantes autoridades regulamentares:

- Para texto narrado: “*Portable document format*” (PDF)
- Para a estrutura: “*eXtensible Mark-up Language*” (XML)
- Para gráficos: PDF, ou quando apropriado ou quando o PDF não esteja disponível, deve-se recorrer ao “*Joint Photographic Experts Group*” (JPEG), “*Portable Network Graphics*” (PNG), “*Scalable Vector Graphics*” (SVG) ou “*Graphics Interchange Format*” (GIF).

Segue-se uma abordagem mais pormenorizada de cada um destes formatos.

* As Partes I a IV, segundo especificações antigas pré-CTD, já não são aceites na maioria das Agências Reguladoras. Em Portugal, com a publicação do Decreto-Lei 97/2004 de 23 de Abril de 2004, passou a ser obrigatória a entrega de documentação regulamentar em formato CTD.

I.15.4.2. «PORTABLE DOCUMENT FORMAT» (PDF)

O “*Portable document format*” (PDF) é um formato electrónico através do qual se conseguem atingir os objectivos acima preconizados. PDF é um formato aberto criado por Adobe Systems Incorporated (<http://www.adobe.com>). Contudo, não é necessário utilizar-se especificamente o produto da Adobe ou de qualquer outro fabricante para produzir documentos em PDF.

O PDF tem sido aceite como *standard* para a entrega de documentos em formato electrónico pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH).

Fazem-se aqui algumas considerações importantes acerca de ficheiros PDF:

- Os ficheiros devem ser legíveis com Acrobat Reader, versão 4.0 ou superior, com a modalidade de pesquisa, ou alternativamente através de outro *freeware* de leitura como o “Xpdf” ou o “Ghostview”.
- A utilização de *software* adicional (*Plug-Ins*) para permitir a navegação e utilização do documento não será permitido, a não ser quando excepcionalmente autorizado pela(s) autoridade(s) destinatária(s).
- Os ficheiros em PDF criados a partir de documentos de fonte electrónica são largamente preferidos aos ficheiros em PDF provenientes de documentos em papel digitalizado.
- Os relatórios de perito e os sumários globais (*overviews*) no formato CTD do Módulo 2 devem ser sempre gerados a partir de um documento criado originalmente em formato electrónico.
- Se a digitalização for inevitável, deve-se verificar se existe um equilíbrio entre o tamanho do documento e a sua legibilidade, recomendando-se uma resolução de 300 dpi (fotografias até 600dpi), deve-se evitar o recurso a cores e imagens em tons de cinzento (*Greyscale*) sempre que possível, e utilizar técnicas de compressão sem perda de elementos (*lossless compression techniques*).
- O máximo aceitável para o tamanho de cada ficheiro é de 50 MB.
- A escolha das fontes deve ser de um tipo, cor e tamanho que permita uma fácil leitura dos documentos tanto no ecrã (1024 x 768 pontos) como após a impressão; exemplos fortemente recomendáveis de fontes-tipo são Times New Roman, 12 pontos, preto, ou Arial, 10 pontos, preto. Desencorajam-se fontes de cor.
- Todas as fontes utilizadas num documento (excepto Times New Roman, Arial e Courier), devem ser embutidas, incluindo todos os caracteres da fonte; ou seja, limitar-se o número de fontes a utilizar num documento, e evitar-se fontes não padronizadas.
- Deve-se evitar ao máximo a utilização de cores. No entanto, no caso de se recorrer a cores, deve-se testar a sua reproduzibilidade após impressão e antes da submissão.
- As margens de impressão devem ser ajustadas, de forma a caber em papel de formato A4. A margem do lado esquerdo deve prever espaço suficiente para permitir a encadernação em pastas de argolas, de modo a que a legibilidade do documento não seja afectada.
- As tabelas que se pretende sejam lidas em formato horizontal devem aparecer automaticamente já nesta modalidade no ecrã.

Na PARTE II, nº 2, o FACR poderá encontrar recomendações mais detalhadas para o orientar e auxiliar na criação de um ficheiro em formato PDF. Poderá também consultar o apêndice 7 das especificações ICH do eCTD.

I.15.4.3. “EXTENSIBLE MARK-UP LANGUAGE” (XML)

O XML foi desenvolvido por um grupo de trabalho da “World Wide Web Consortium” (W3C). É uma linguagem não proprietária desenvolvida para melhorar versões anteriores de linguagens “*mark-up*” incluindo a “*standard generalised mark-up language*” (SGML) e a “*hypertext mark-up language*” (HTML).

Mais detalhes sobre o XML podem ser encontrados no Apêndice 7 das Especificações ICH do eCTD, ou ainda no *site* da W3Cweb em: <http://www.w3c.org>.

I.15.4.4. OUTROS FORMATOS

Qualquer informação electrónica submetida noutro formato poderá ser usada como um suporte para revisão mas não poderá ser oficialmente aceite e não reduzirá o número de cópias a submeter.

I.15.5. SEGURANÇA

Existem numerosos aspectos relacionados com a segurança e confidencialidade de dados. A segurança física da submissão durante o processo de transporte ou transmissão é da responsabilidade do requerente.

Uma vez recepcionado no INFARMED ou outra autoridade, a sua segurança, confidencialidade e integridade é da exclusiva responsabilidade da autoridade receptora.

A este respeito, é importante referir que o INFARMED está a implementar uma política de segurança de informação com base na legislação nacional bem como nos padrões internacionalmente aceites, como o “*Code for Information security*” (NENSPE 20003). Esta implementação inclui, além doutras, medidas adequadas para evitar a perda, a reprodução não autorizada, e o acesso ou furto de informação regulamentar em suporte de papel ou electrónico.

Embora a submissão de AIM em formato totalmente electrónico não seja uma prática corrente entre a Indústria Farmacêutica em geral e o INFARMED, verifica-se já por uma grande parte das empresas o recurso ao envio electrónico de dados em sede de submissão de alterações e na resposta a ofícios com solicitação de elementos. Contudo, o procedimento habitual consiste na geração do ficheiro em processador de texto, a gravação, ou não, em formato PDF e o respectivo envio por *e-mail*. Alertam-se os FACRs de que, regra geral, a troca de ficheiros através do recurso à Internet não respeita as normas básicas de segurança e confidencialidade.

Eudralink

Existe contudo a possibilidade, acessível a todas as companhias, de submeter a mesma informação recorrendo-se a um sistema de transmissão segura de dados: *Eudralink*. Trata-se da submissão de dados através de um *Gateway* seguro e dedicado, bastando para isso solicitar-se a abertura de uma conta *Eudralink* às autoridades locais.

O sistema EudraLink, propriedade de, e gerido pela EMEA, tem a sua primeira razão de ser na necessidade da confidencialidade na transferência de dados através da Internet. Um *e-mail* transferido normalmente com respectivos anexos é, na realidade, uma série de pacotes distribuídos por um número elevado (de 2 a 30 ou mais) de servidores pertencentes a outras tantas empresas, espalhados entre o remetente e o destinatário do *e-mail*. O facto de o *e-mail* não estar protegido com uma *password* quer dizer que qualquer indivíduo que tenha acesso a um dos 2 a 30 servidores, poderá hipoteticamente ler o *e-mail* com respectivos anexos.

A EMEA quis então criar um sistema que permitisse:

1. a transferência segura de ficheiros;
2. verificar o percurso do *e-mail* e respectivos anexos;

3. ser acedido por um vasto leque de utilizadores;
4. o uso facilitado por não ser necessária a instalação de qualquer programa no cliente.

Assim, foi criado especificamente um sistema baseado na Internet, acessível com *User ID* e *password*, disponível a partir de qualquer *browser* para a Internet, que encripta todos os pacotes transferidos, quer no próprio servidor, quer durante o trânsito. Permite ainda saber quando o destinatário recuperou os anexos.

Para criar uma conta EudraLink é necessário enviar um e-mail para eudralink@emea.eu.int solicitando a abertura da conta.

I.15.5.1. PROTECÇÃO DE DADOS ATRAVÉS DE PASSWORD

Poderá recorrer-se à utilização de *passwords* como medida de protecção na submissão electrónica de dados do requerente para o INFARMED ou EMEA, sendo também possível na grande maioria das restantes autoridades nacionais. O requerente poderá assim aplicar uma protecção através de *password* no suporte físico da submissão electrónica (ex. no CD-ROM). Contudo os ficheiros PDF inseridos no processo não devem ter qualquer tipo de protecção com *password*.

No caso de se recorrer ao sistema *Eudralink* conforme já referido acima, o envio de dados é normalmente precedido do envio de um e-mail normal em que se alerta o INFARMED (ex. gestora de processo) de que irá seguir documentação pela via *Eudralink*.

A informação da *password* pode ser dada por via telefónica, por via de *e-mail* ou recorrendo-se a um envelope selado aquando da entrega do eDossiê. A partir deste ponto, o INFARMED ou outra Agência Reguladora é exclusivamente responsável pela confidencialidade e integridade dos dados submetidos.

I.15.5.2. PROTECÇÃO DE VÍRUS

O requerente é responsável pela verificação prévia de toda a documentação que pretende submeter em formato electrónico no sentido de assegurar-se que a mesma está isenta de qualquer vírus electrónico. Para tal, deve dispor de um *software* antivírus permanentemente actualizado. A informação de que o ficheiro foi sujeito a verificação, e a indicação do respectivo *software* utilizado (nome, fabricante e versão), deve ser dada ao INFARMED no requerimento.

Independentemente disso, a Agência deverá, sempre que recepcionar qualquer documento por via electrónica, submetê-lo a uma detector de vírus igualmente actualizado para confirmação da ausência de contaminação por vírus. Caso isto não se verifique, estando por isso o ficheiro infectado, poderá constituir motivo suficiente para a rejeição da sua recepção.

I.15.5.3. ASSINATURAS ELECTRÓNICAS

Embora as assinaturas electrónicas sejam correntemente aceites na UE como legalmente equivalentes a assinaturas manuscritas (Directiva 1999/93/EC), por enquanto, a autenticidade de alguns documentos (requerimentos, formulários, assinatura de peritos, certificados, etc.) deverá ser atestada através do envio das assinaturas originais em papel. Até que o INFARMED venha a desenvolver um procedimento interno (dependente do Código de Procedimento Administrativo) claro e inequívoco que garanta o reconhecimento e validação de assinaturas electrónicas, só serão aceites assinaturas manuscritas para efeitos oficiais.

I.15.6. RECUSA DE RECEPÇÃO DE SUBMISSÕES ELECTRÓNICAS

O INFARMED ou outra Agência Reguladora pode decidir não aceitar a recepção de informação regulamentar em formato electrónico com base nas seguintes situações:

- Número insuficiente de cópias em papel ou suporte electrónico;
- Acondicionamento ou rotulagem inadequada ou ilegível;
- Requerimento não conforme;
- Inexistência de adequada verificação de vírus com *software* detector ao estado-da-arte e/ou detecção positiva pelo INFARMED;
- Não conformidade com requisitos gerais (ex: propriedades de ficheiros em PDF, ver secção 5.2);
- Não conformidade com Especificações ICH para o eCTD e/ou Especificações do Módulo 1 para a EU (ver detalhes na Parte II deste Documento Orientativo);
- Não conformidade com detalhes de submissão exclusivamente em formato PDF (ver Parte II deste Documento orientativo);
- A inclusão de artefactos de segurança (*security settings*) ou *passwords* não removíveis;
- Qualquer outro defeito grave, incidente etc. associado ao processamento da submissão electrónica.

Se no decurso da consulta do processo forem detectados defeitos graves na versão original da submissão electrónica, esta será remetida ao requerente. Um exemplo deste tipo de defeitos poderá ser o não funcionamento de *hyperlinks*. Isto poderá levar a uma demora significativa do processo de avaliação.

I.15.7. PROCEDIMENTO PARA O ENVIO DE INFORMAÇÃO ELECTRÓNICA

I.15.7.1. PROCEDIMENTO PARA PEDIDO ANTECIPADO DE NÚMERO DO PROCESSO

No caso de um processo centralizado, este número é previamente fornecido pela EMEA. O mesmo se passa para os processos de Reconhecimento Mútuo em que o número do processo é normalmente atribuído pelo Estado Membro de Referência.

Para o caso do pedido de uma nova AIM ao abrigo do Procedimento Nacional, o número de identificação do processo poderá ser previamente fornecido pelo INFARMED pela Gestora do Processo. Este número passará a figurar em todos os documentos enviados por formato electrónico referentes a esse processo.

O INFARMED aconselha as empresas que tenham intenção de submeter um eDossiê, a solicitarem uma reunião prévia com o INFARMED. Consultar também Parte III-1 do presente Documento Orientativo.

I.15.7.2. ENTREGA PRESENCIAL POR MARCAÇÃO PRÉVIA / ENTREGA POR ENVIO

O INFARMED estipula que para as submissões de pedidos de AIM pelo procedimento Nacional, a entrega dos mesmos é efectuada de forma presencial por marcação prévia. No caso das companhias estrangeiras, o INFARMED recomenda a indicação de um representante local e respectivo contacto.

No caso dos procedimentos restantes, a marcação prévia é recomendada.

Quando a entrega presencial não é possível, o eDossiê poderá ser enviado por correio ou por via electrónica. No caso de se recorrer ao *e-mail*, deve utilizar-se de preferência o sistema *Eudralink* (ver Parte I ponto 5) utilizando um *gateway* seguro “ESTRI *compliant*” ou outro equivalente e endereçá-lo a: dmpsm@infarmed.pt

INFARMED
Parque da Saúde de Lisboa
Av. do Brasil, nº 53
1749-004 LISBOA

I.15.7.3. PREPARAÇÃO, ACONDICIONAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL ELECTRÓNICO

A entrega da documentação em formato electrónico deve ser feita em simultâneo com o envio por correio ou entrega no expediente da documentação em papel. Contudo, a submissão em formato electrónico deverá estar separada da documentação em suporte de papel e ambos devidamente identificados.

O número de cópias a entregar deve ser previamente combinado com o INFARMED e/ou cada Agência envolvida na avaliação (ver Parte I nº 2).

O acondicionamento deve ser adequado para evitar danos ao suporte electrónico e respectivo conteúdo. Os CD-ROMs e disquetes devem ser acondicionados em contentores adequados de consistência rígida e inseridos em envelopes almofadados.

O suporte electrónico deverá estar rotulado com a seguinte informação:

- Número do processo (quando conhecido);
- Designação comercial e nome da substância activa;
- Nome da companhia requerente;
- Data de submissão no formato: DD-MMM-AAAA (ex: 02-Jan-2003);
- Número da Disquete/ CD-ROM vs. Número total submetido (ex: disquete # de #).

I.15.7.4. O REQUERIMENTO OU FOLHA DE ROSTO

O suporte electrónico a submeter ao INFARMED deverá ir acompanhado de um requerimento ou carta de rosto com assinatura manuscrita contendo no mínimo, a seguinte informação:

I.15.7.4.1. No caso de uma nova Submissão

- Nome e morada da companhia
- Número do processo:
 - Processo RM/Nacionais: número do processo quando conhecido;
 - Processo centralizado: Número do processo europeu quando conhecido;
- Data de submissão no formato: DD-MMM-AAAA (ex: 02- Jan-2003);
- Indicação do tipo de submissão e número sequencial de acordo com as especificações de eCTD: (ex: 0000 no caso de uma nova AIM, número da alteração em avaliação);
- Designação comercial e nome da substância activa;
- Número de unidades de material electrónico submetido (ex: 3 disquetes, 1 CD-ROM);
- Índice de cada uma das unidades de material electrónico incluindo a referência à cópia em papel;

- Declaração em como o conteúdo da informação electrónica é idêntico ao conteúdo da documentação submetida em papel;
- Declaração em como o material electrónico está isento de vírus com referência para o *software* utilizado na detecção de vírus (nome, fabricante, versão e data da verificação).

I.15.7.4.2. No caso de Submissões subsequentes relacionadas com determinado produto

- Idêntico ao referido em 15.7.4.1 excepto na indicação do número do ofício em caso de resposta a pedido de elementos.

I.15.7.5. BREVE DESCRIÇÃO DA ARQUITECTURA DA SUBMISSÃO ELECTRÓNICA

Embora não faça parte formal das “Instruções aos Requerentes”, considera-se bastante útil nesta fase a inclusão de uma breve descrição sobre a arquitectura e características da submissão electrónica em causa, de forma a auxiliar o revisor na navegação do processo.

Esta poderá incluir a seguinte informação:

- Uma descrição de qualquer organização específica utilizada na construção do processo;
- Uma descrição da nomenclatura utilizada em todo o dossiê;
- Um Resumo das Características do Medicamento, anotado com a indicação de onde poderá ser encontrada a informação de suporte para cada afirmação. A utilização de *hyperlinks* é desejável.

I.15.7.6. TIPOS DE SUPORTE ELECTRÓNICO QUE PODEM SER UTILIZADOS

De forma a otimizar a eficiência na avaliação de processos, recomenda-se a escolha do tipo de suporte electrónico em função do tamanho do processo a submeter. Sempre que possível, o requerente deve procurar entregar o pedido num menor número de unidades de suporte electrónico possível (ver especificações do eCTD).

O INFARMED recomenda para novas submissões: CD-ROMs, não sendo já aceite disquete e não sendo ainda aceite DVDs. As respostas a ofícios ou pedido de alterações e renovações poderão ser entregues em disquete ou enviadas por um *gateway* seguro “ESTRI compliant”.

I.15.7.7. CÓPIAS DE ARQUIVO E CÓPIAS DE TRABALHO

Após recepção da submissão electrónica, o INFARMED faz a distribuição aos avaliadores internos e/ou externos através das cópias de trabalho em circulação. Uma vez finalizada a avaliação, as cópias de trabalho são arquivadas com a respectiva identificação e explicação do conteúdo.

I.15.7.8. ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS E QUESTÕES

As companhias que pretendem submeter processos por via electrónica poderão solicitar um aconselhamento prévio ao INFARMED para esclarecimento de questões. Estas reuniões de pré-submissão deverão ser solicitadas aos respectivos departamentos DMPS/MGD e DMPS/CMT com conhecimento ao Director da Direcção.

Está também disponível *on-line*, o documento da EMEA /ICH M2: “*Questions and answers CPMP/ICH/ 1840/ 01 eCDT*”.

I.15.7.9. AVALIAÇÃO POR PARTE DAS AUTORIDADES

A informação recolhida em dois inquéritos levados a cabo em meados de 2003 pela EMEA e pela EFPIA a todas as Agência Reguladoras Europeias demonstra que todos os Estados membros estão aptos a receber um eCTD excepto a Grécia. Inúmeras dificuldades identificadas, quer pela indústria, quer pelas autoridades, foram devidamente ultrapassadas, tendo havido um progresso substancial na actualização dos recursos por parte das autoridades para tornar exequível o processo de revisão dos eDossiês. (http://esubmission.eudra.org/current_status.html)

Uma das preocupações levantadas no inquérito da EFPIA foi de que seria importante que houvesse uma implementação concertada por parte de todas as Agências Europeias no desenvolvimento de uma única aplicação informática que viesse a servir todas as agências. Para analisar esta questão, a EMEA decidiu gerir a selecção das ferramentas disponíveis comercialmente para este efeito, constituindo assim o Sistema Europeu de Revisão de Submissões Electrónicas (EURS - *European Union Review System*) (<http://esubmission.eudra.org/EURS.html>). Durante um período transitório até o início de 2005 foi eleita a aplicação "Docubridge" da empresa Lorenz (<http://www.lorenz.cc>) para servir de sistema informático para revisão dos eDossiês. Este sistema tem sido utilizado pela BfArM durante vários anos, tendo sido feito um *upgrade* para suportar o eCTD. Contudo, só depois de as Agências adquirirem alguma experiência com o sistema é que se poderá definir especificações mais detalhadas para uma implementação completa.

O inquérito revela, porém, que as autoridades sentem falta de uma orientação oficial por parte da Comissão Europeia, tendo em conta que a Versão 0.92 das especificações do Módulo 1 europeu apenas tem sido publicado de uma forma não oficial na *website* das submissões electrónicas da EMEA. (<http://esubmission.eudra.org/regional.html>) Chegou-se assim à conclusão de que as especificações do Módulo 1 terão que vir a ser inseridas na publicação nas Próprias Instruções aos Requerentes "Notice to Applicants". Não há ainda um prazo previsto para a conclusão deste processo.

PARTE II: COMO CONSTRUIR E SUBMETER POR VIA ELECTRÓNICA UM eDOSSIÊ*

A informação contida nesta secção destina-se a orientar o FACR na construção dos ficheiros em PDF que serão depois utilizados na compilação e submissão de um dossiê de AIM segundo as normas eCTD.

II.15.1. INFORMAÇÕES GERAIS

A submissão electrónica do dossiê de AIM está já normalizada, tendo entrado em vigor como complemento à submissão do dossiê em suporte de papel, em Julho de 2003.

A estrutura do dossiê electrónico (eCTD) encontra-se definida e perfeitamente descrita nas especificações do eCTD aprovadas pelo ICH M2 EWG e ratificadas na União Europeia pelo CPMP em Novembro de 2002. Aguarda-se presentemente a ratificação da última versão 3.2 pela União Europeia, estando já inserida no domínio público do *site* www.ich.org.

* dossier de AIM criado segundo as especificações do eCTD

II.15.1.1. ESPECIFICAÇÕES eCTD

Os interessados em submeter um pedido de nova AIM em formato eCTD deverão consultar a última versão do documento contendo as especificações actualizadas do eCTD, bem como informar-se no INFARMED sobre algum novo desenvolvimento na matéria e/ou especificidades locais. O referido documento poderá também ser consultado através da internet e efectuado o respectivo *download* através do *site*: <http://esubmission.eudra.org/ectd.html>.

II.15.1.2. INFORMAÇÃO REGIONAL: MÓDULO 1 DO CTD

O Módulo 1 de CTD para a Região Europeia não dispõe ainda de um equivalente modelo electrónico devidamente testado e validado de forma a que possa servir de referência para as companhias da Indústria Farmacêutica.

Vários modelos de *software* têm sido estudados como consequência de algumas iniciativas de companhias de *software* de gestão documental (ex Liquent www.liquent.com e Image Solutions; www.imagesolutions.com), bem como de algumas Agências Reguladoras Europeias, designadamente a Holanda e a França. Contudo nenhuma se encontra ainda apta para implementação com carácter oficial.

Chegou-se à conclusão de que as futuras especificações do Módulo 1 deverão constar das “*Notice to Applicants - NTA*”.

Ao nível da EMEA (em conjunto com a EFPIA), o assunto está a ser tratado pelo grupo de trabalho TIGes (*Electronic Submission Telematics Implementation Group*) em conjunto com o grupo das instruções aos requerentes - NTA. Aguarda-se que estes grupos, em conjunto também com o grupo do PIM, venham a definir um documento de especificações *standard* para a implementação do Módulo 1 na União Europeia. Contudo, o objectivo temporal inicialmente previsto (Março 2004) não foi alcançado, não havendo ainda um novo prazo fixado.

Actualmente existe apenas uma versão não oficial das especificações do Módulo 1 EU, cuja última versão (ver. 0.92) poderá ser consultada e comentada no *site*: <http://esubmission.eudra.org/ectd/module1>

O Projecto PIM

Relacionado também com o Módulo 1, está em curso o projecto conjunto entre a EMEA e EFPIA com a designação de “PIM” (*Product Information Management*), que tem por objectivo o desenvolvimento de um sistema electrónico padrão que permita uma fácil e eficaz gestão daqueles dados de um dossiê de AIM que estão constantemente a ser actualizados e modificados ao longo do ciclo de vida do medicamento, nomeadamente o RCM, FI e rotulagem. O PIM será embutido no Módulo 1 Europeu do eCTD.

Para mais detalhes sobre o projecto PIM, recomenda-se a consulta ao *site* <http://esubmission.eudra.org/pim>.

II.15.1.3. O TEMPLATE eCTD

O *template* eCTD consiste numa estrutura de directórios vazios com uma apresentação específica. É uma ilustração de uma submissão eCTD que está pronta para ser populada com os dados do requerente.

Na gíria diz-se que o eCTD possui uma “espinha dorsal” (do inglês, *backbone*) em formato XML, à qual são ligados os diversos documentos que constituem o dossiê (requerimento, formulários, Módulos I a V, etc.), de preferência em formato PDF. As características a que os ficheiros em formato PDF devem corresponder também estão devidamente descritas nas especificações do eCTD.

Através do *link* ao site www.euro-ectd.org poderá fazer-se o *download* do *template* eCTD, seguindo-se para isso as instruções aí referidas. Poderá também visualizar-se uma simulação de um dossiê eCTD real.

II.15.2. COMO GERAR UM FICHEIRO EM FORMATO PDF?

Pretende-se aqui fornecer aos FACRs dos (futuros) titulares de AIM uma orientação simples e eficaz através da qual poderá criar documentos em formato PDF para popular a estrutura XML do novo dossiê de registo electrónico em formato CTD.

Normalmente, a produção de um eDossiê passa por três fases:

- a) Definição e elaboração de um modelo ("*template*"), ou mais, para utilizar ao longo da produção dos dossiês da empresa.
- b) Com base no(s) referido(s) modelo(s), produção dos diversos documentos que irão constituir o dossiê.
- c) Transformação (ou conversão) para o formato PDF dos documentos produzidos com o processador de texto (MS Word, WordPerfect ou outro).

Já tinha sido referido atrás que qualquer documento em formato electrónico deverá tornar possível a uma autoridade a sua impressão numa forma legível ("*human readable*") e ser adequado para ser analisado, revisto e copiado. Assim, a documentação submetida em formato electrónico deverá:

- Permitir ao seu leitor uma visão clara e legível da informação no ecrã do monitor.
- Permitir ao utilizador/revisor a impressão de cada documento página a página, tal como se fosse entregue em papel, mantendo as fontes, formatações especiais, formatos tabelares, paginação etc.
- Ser facilmente navegável, recorrendo-se à ajuda de estrutura de directórios, um índice bem estruturado em formato tabelar, a utilização de marcadores e hiperligações etc.
- Dispor de funções de pesquisa.

De forma a poder-se alcançar estes objectivos, os documentos poderão ser submetidos num formato PDF (*Portable Document Format*). Ver Parte I ponto 4.2 para informação acerca do ficheiro PDF.

Analisa-se de seguida com maior detalhe cada um dos passos atrás mencionados e que têm por objectivo culminar na geração de um ficheiro em PDF com parâmetros adequados à revisão da informação por parte das autoridades.*

II.15.2.1. CRIAÇÃO DO MODELO DO DOCUMENTO

a. Cabeçalho e rodapé

O cabeçalho e o rodapé do documento são as zonas da folha onde se pode incluir informação relevante:

1. O cabeçalho poderá conter, por exemplo, o logotipo do titular da AIM, a indicação da parte ou do módulo a que o documento se refere, a versão e a data.
2. O rodapé, por outro lado, poderá conter a indicação do número da página e do total das páginas que compõem o documento.

* A matéria que se segue poderá constituir para alguns informação já do domínio quotidiano. Apesar disso, considerou-se pertinente a sua inclusão neste capítulo, tendo em conta que a padronização de formatos e modelos (*templates*) é fundamental para o bom sucesso da submissão electrónica de um eDossiê, sendo um garante de que a avaliação do conteúdo científico do dossiê não irá estar comprometida por questões inerentes a uma inadequada qualidade da tecnologia informática subjacente ao mesmo.



Figura 1 – Produção do ficheiro em formato PDF

b. Tamanho da página e margens

A área destinada a impressão deve caber numa folha A4. Para páginas com orientação vertical, recomenda-se no mínimo uma margem de 2,5 cm do lado esquerdo da folha de modo a que a informação continue a estar legível uma vez colocada em dossiês de argolas. Para páginas com orientação horizontal (ex. para tabelas) aceitam-se margens mais pequenas: 2,0 cm no topo da folha e 0,8 cm dos dois lados. As páginas destinadas a leitura com orientação horizontal, devem já ser submetidas na respectiva orientação.

c. Numeração das páginas

Se uma submissão incluir apenas um documento, não é necessária a marcação do capítulo. Caso contrário, a marcação da paginação deve incluir também uma referência ao capítulo (ex: Cap 1; pág. 1/35) ou ao ficheiro, em conformidade com a granularidade estabelecida nas especificações do eCTD.

Torna-se mais fácil navegar por um documento electrónico se a numeração das páginas for coincidente com a numeração do ficheiro PDF. De modo a alcançar-se isto, a primeira página do documento em papel deve ser numerada como sendo a página 1, sem recorrer à numeração romana e não deixando páginas em branco no meio do documento. Se isto não for feito, o Acrobat Reader incluirá esta numeração no seio da contagem das páginas, o que terá como consequência a dessincronização face à numeração do documento interno.

II.15.2.2. A EDIÇÃO DO DOCUMENTO

a. Utilização de estilos

Um estratagema para tornar mais fácil a leitura e a interpretação de um texto consiste em formatar o documento de acordo com uma estrutura hierárquica, de modo a fornecer um aspecto gráfico homogéneo na particularidade (parágrafos com o mesmo peso terão o mesmo aspecto) e heterogéneo na globalidade (os parágrafos são diferentes de acordo com uma hierarquia estabelecida). Os processadores de texto hoje disponíveis no mercado permitem criar e configurar estilos ao gosto do utilizador.

Um estilo compõe-se de propriedades como: fonte, tamanho, cor, espaçamento entre caracteres e posição do tipo de letra; alinhamento, avanço, espaçamento entre parágrafos e entre linhas, quebras de página e de linha do parágrafo; as tabulações, os limites e o sombreado, a numeração dos parágrafos, etc. Particular peso tem a atribuição de propriedades como a de manter um parágrafo unido ao seguinte na mesma página, ou forçar uma quebra de página antes ou depois de um determinado estilo.

A correcta aplicação dos estilos torna-se particularmente útil em documentos que serão editados no tempo, entre outros pelo facto de permitir a moldagem automática do texto e, por conseguinte, a sua distribuição através das páginas, tornando mais fáceis tarefas como, por exemplo, reconstruir um índice ou sumário, ou evitando a revisão da paginação forçada de todo o documento.

b. A utilização de caracteres especiais

A correcta aplicação de estilos não é a única técnica para criar documentos com qualidade de apresentação. Existem, de facto, alguns caracteres especiais que permitem preservar a lógica e a legibilidade do texto. Porque na área de ciências são frequentemente utilizadas medidas com as respectivas unidades métricas, particular interesse têm o “espaço não separável” e o “hífen-não-separável”. A utilidade torna-se evidente quando, ao listar as dosagens de um medicamento ou ao descrever um regime posológico, utilizamos o espaço normal para separar, por exemplo, “100 mg”; chegados ao fim da linha e não cabendo na mesma a abreviatura “mg”, o valor fica naturalmente separado da correspondente unidade métrica.

Considerando que este tipo de documentos é editado com alguma frequência, será boa prática de edição utilizar sempre este carácter especial para juntar os valores às respectivas unidades métricas. (No MSWord, a marca do espaço normal é o símbolo [·], e a do espaço não separável é [°]).

c. A escolha da fonte

O *software* utilizado pelos revisores das autoridades para leitura dos ficheiros em PDF substitui automaticamente as fontes de um documento quando a fonte utilizada no texto não existe no computador do revisor. Isto pode afectar o aspecto e a estrutura do documento. Por esta razão recomenda-se a utilização de fontes bem conhecidas e suportadas pelo Acrobat Reader, como Times New Roman, Arial e Courier. A fonte de 12 pontos da Times New Roman produz um texto com tamanho adequado à leitura de texto narrado e deve por isso ser utilizado sempre que possível. Nas tabelas, admite-se que o tamanho da fonte possa ser um pouco mais reduzido mas nunca inferior a 9-10 pontos.

A cor utilizada deve ser o preto. A cor azul deve ser utilizada nos *hyperlinks*.

d. O controlo de versões

Quando se geram documentos passíveis de actualizações, é necessário considerar que deverão ser submetidos a um controlo de versões.

Para ser eficaz, o controlo de versões deve ser definido e descrito de modo a não haver dúvidas quanto à sequência cronológica.

Um controlo de versões deverá ser sempre acompanhado de um quadro de resumo em que são descritas as alterações efectuadas e respectivas datas de alteração.

Um método eficaz é a identificação do documento através da data de emissão. Um sufixo ou prefixo com a indicação “*draft*” ou “*final*” poderá ajudar a esclarecer se aquela constitui uma versão final ou não do documento.

Outro método consiste na atribuição de uma sequência de dois grupos de algarismos separados por [.] ou [-] (por exemplo: [3.1]) de acordo com o seguinte critério: se a alteração abranger elementos sujeitos a aprovação por parte da autoridade, será aumentado em um valor o algarismo à esquerda do separador; caso contrário, será aumentado em um valor o algarismo à direita do separador.

e. As alterações em destaque

Uma das exigências das autoridades é a apresentação do documento com as alterações em destaque. Todos os processadores de texto actualmente disponíveis no mercado possuem uma ferramenta que permite evidenciar o texto excluído e o texto adicionado. Através de um comando, essas alterações são visíveis no ecrã e no papel impresso; através de outro comando, as alterações são consolidadas e o documento é apresentado no ecrã e em papel na sua versão "limpa".

f. O recurso a comentários

Uma outra ferramenta muito útil é a que permite inserir comentários no documento. Os comentários deverão ser utilizados para anotar as causas das alterações a um determinado texto; desta forma poder-se-á dispor de informações completas sobre as causas de cada alteração, com uma evidente poupança de tempo e de recursos no caso de se querer traçar o rasto de um documento.

g. O recurso a links de hipertexto e marcadores (bookmarks)

Os links de hipertexto e os marcadores são técnicas utilizadas para facilitar a navegação através de documentos PDF. Os *hyperlinks* podem ser identificados através da utilização de texto na cor azul ou alternativamente colocando-se uma caixa fina à volta.

Os *hyperlinks* devem ser utilizados ao longo do documento sempre que se faça referência a outro documento de suporte, quer seja uma tabela, um artigo, uma figura ou outra secção do dossiê. Esta técnica tem-se revelado de extrema utilidade para os revisores facilitando imenso o processo de revisão.

De um modo geral, sempre que um documento apresente um índice devem-se incluir *bookmarks* para cada um dos itens listados no referido índice, incluindo tabelas, figuras, anexos, etc. Estes marcadores são fundamentais para permitir uma eficiente navegação através do documento. Recomenda-se que não se vá além do recurso a 4 níveis de hierarquia na construção do índice.

Quando se criam marcadores e *hyperlinks* deve-se activar o parâmetro (*herdar zoom /inherit zoom*), de forma a que a página, destino seja visualizada com o mesmo nível de ampliação.

h. O recurso a documentos digitalizados

Os documento PDF obtidos a partir de documentos digitalizados (*scanned*) são normalmente mais pequenos do que o original e são por isso mais difíceis de ler, não permitindo também ao revisor a sua edição. Por esta razão recomenda-se que o recurso à digitalização seja evitado sempre que possível.

II.15.2.3. A TRANSFORMAÇÃO PARA PDF

Depois de criado ou alterado o documento, este deverá ser convertido em formato PDF. Para tal, é necessário possuir uma licença do programa Adobe Acrobat, ou outro equivalente.

A conversão em formato PDF habitualmente faz-se imprimindo o ficheiro para a "impressora" Acrobat Distiller. Após configuração da impressora e do documento, o sistema pede para se atribuir ao ficheiro um nome.

A atribuição de nome ao ficheiro

Recomenda-se que o nome dado ao ficheiro PDF recém-criado, seja o nome recomendado nas especificações do eCTD de acordo com a respectiva granularidade do processo. A utilização de outro tipo de lógica na atribuição de nomes aos ficheiros poderá comprometer a eficiência da avaliação do processo.

Segurança

Os requerentes poderão optar, sendo mesmo recomendável, pela protecção do meio físico utilizado na submissão (ex.: CD-ROM) através da atribuição de uma palavra passe que deverá ser posteriormente informada à Agência por via telefónica. Contudo, não serão aceites comandos de protecção de ficheiros individuais. Os documentos entregues à autoridade deverão dar total liberdade ao revisor para o poder ler, imprimir anotar e editar. (ver ponto 5 da Parte I).

Consultar também as especificações do eCTD para mais detalhes.

PARTE III: REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA DIFERENTES TIPOS DE SUBMISSÃO ELECTRÓNICA

III.15.1. NOVAS SUBMISSÕES DE AIM

Como foi referido ao longo deste Documento Orientativo, desde Novembro de 2003, a entrega de uma nova AIM passou a ser mandatária no formato CTD.

Nestas circunstâncias, a entrega de um novo pedido de AIM em formato CTD poderá actualmente apresentar-se de duas formas: em conformidade total com as especificações do eCTD e Módulo1 EU, ou ainda no formato de ficheiro em PDF, conforme esquema abaixo.

<i>Formato do Dossiê</i>	<i>Formato dos ficheiros</i>	<i>Período</i>	<i>Observações</i>
<i>CTD</i>	XML + PDF	Desde Junho 2003	Conforme especificações ICH eCTD + EU Módulo 1
<i>CTD</i>	Só PDF	Até Jan 2005*	Ver Parte III 1.2
<i>AIM préCTD</i>	Só PDF	Até Nov 2003	Actualmente NÃO ACEITE

III.15.1.1. COMBINAÇÃO DE CTD E XML / PDF

Este tipo de submissões deverá estar em total conformidade com as actuais especificações do ICH eCTD, bem como com as especificações do Módulo 1 europeu. Remete-se para as Partes I e II do presente documento e faz-se referência aos respectivos *sites*: <http://www.ich.org> e <http://esubmission.eudra.org>

A pasta inicial do pedido de submissão deverá ter sempre a designação do número de processo fornecido pelo INFARMED ou outra Agência Reguladora, seguido do subficheiro 0000, i.e.: 123456/0000.

Como submeter o Módulo 1: Informação administrativa?

Enquanto não estiver definido um EU XML DTD para o Formulário do Requerimento, este deve ser submetido em formato PDF.

III.15.1.2. COMBINAÇÃO CTD E SÓ PDF

Este tipo de submissões electrónicas deverá estar de acordo com as especificações do “ICH eCTD specification document” no que concerne à organização das pastas e ficheiros (incluindo a designação dos respectivos nomes). A única diferença reside no facto de que os dois ficheiros relevantes em formato XML, nomeadamente o *index.xml* (que constitui a estrutura */backbone* dos Módulo 2 a 5) e o *eu-regional.xml* (que constitui a estrutura */backbone* do Módulo 1 EU), não estão presentes.

A pasta inicial do pedido de submissão deverá ter sempre a designação do número de processo fornecido pelo INFARMED ou outra Agência Reguladora, seguido do subficheiro 0000, i.e.: 123456/0000.

A navegação através deste tipo de dossiê electrónico, é feita fundamentalmente através de índices electrónicos, marcadores e hiperligações.

O primeiro nível de detalhes deverá apenas listar as partes principais do CTD de acordo com as “Instruções aos Requerentes”. Esta informação deverá, por sua vez, estabelecer uma ligação para o segundo nível de informação e/ou documento respectivo, conforme o caso.

Encoraja-se a utilização de marcadores e de hiperligações para facilitar a navegação.

III.15.2. RESPOSTA A OFÍCIOS

A organização de qualquer documentação entregue em sede de resposta a um ofício do INFARMED deve seguir a mesma lógica organizacional aquela que presidiu à entrega no dossiê original. A primeira resposta deve ser designada com o número do processo seguido do número 0001 (ex: 123456/00001). Não devem ser submetidas pastas em branco.

Nas respostas aos ofícios deve-se procurar seguir as normas do eCTD e do EU Módulo 1. O documento que fornece a resposta por escrito ao pedido de elementos do INFARMED, deverá ser colocado no Módulo 1 na pasta com a designação “Outros”, cujo nome deverá ser alterado para a designação, “Resposta-a-ofício.pdf”. Este documento deve conter hiperligações para documentos novos que sejam submetidos nesta fase e que são apenas nas subpastas adequadas da pasta “Submissão 0001”.

III.15.3. ALTERAÇÕES

A submissão de alterações deve também seguir a mesma lógica conforme referido no ponto 2 - Resposta a ofícios. O conteúdo da submissão em si deve naturalmente seguir o que vem descrito nas “Instruções aos Requerentes”.

Assim, se considerarmos um medicamento que tenha tido a aprovação da AIM após uma primeira e única ronda de questões, e posteriormente vier a solicitar uma alteração, então a pasta inicial com o número de processo/registo 123456, passará a conter 3 sub-pastas: a 0000 com o pedido inicial, a 0001 com as respostas às questões e a 0002 com o pedido da primeira alteração.

III.15.4. FARMACOVIGILÂNCIA

Com o lançamento oficial do EudraVigilance em 5 de Dezembro de 2001, a EMEA criou as bases técnicas necessárias para a implementação de um sistema expedito de transmissão de notificações espontâneas de reacções adversas no Espaço Económico Europeu (EEE) com base nas especificações adoptadas a nível internacional pelo ICH.

Consultar EMEA/H/31387/01 Final: *Note for Guidance on Regulatory Electronic Transmission of Individual Case Reports in Pharmacovigilance (EudraVigilance TIG adopted March 2002)*.

Para além disso, a EMEA e as Agências Europeias adoptaram um “Policy Paper” em Janeiro 2002 (EMEA/H/5255/01/FINAL), o qual vem especificar os procedimentos para o envio em formato electrónico das notificações de reacções adversas por parte de todos os intervenientes, nomeadamente EMEA, Agências Nacionais, e todos os Detentores de AIM no EEE. - *Policy Paper on the Implementation of the Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports for Medicinal Products for Human Use Authorised in the European Union*.

De acordo com estes documentos, o detentor de AIM no EEE fica assim responsável pela implementação de um sistema na sua companhia que garanta uma adequada comunicação electrónica com a EMEA e restantes autoridades competentes, assegurando o cabal cumprimento das normas e especificações identificadas no artigo 106, parágrafo 1 da Directiva 2001/83/EC e demais directivas comunitárias. (Consultar capítulo 8 - Fármaco-vigilância do presente Manual de Boas Práticas Regulamentares).

De modo a poder aderir a este sistema de comunicação electrónica das reacções adversas deverá aceder ao site da EudraVigilance criado pelo EMEA: <http://eudravigilance.emea.eu.int>. Para iniciar o processo de transmissão deverá completar os seguintes passos:

1. Completar o questionário EudraVigilance;
2. Entrar em contacto com o Coordenador de Transmissão Electrónica de Dados da EMEA;
3. Enviar a carta de intenção e Plano de Implementação.

Após apreciação destes dados, a EMEA valida o registo da companhia requerente.

Para as Pequenas e Médias Empresas, cujos recursos financeiros são mais limitados para poder implementar toda a infra-estrutura necessária à transmissão electrónica de reacções adversas, a EMEA desenvolveu uma aplicação *web-based* que permitirá a qualquer PME reportar as notificações de reacções adversas de acordo com os actuais *standards* ICH. Designa-se EVWEB. O acesso à EVWEB será concedido depois de a companhia ter completado um programa de treino que tem por objectivo fornecer aos seus utilizadores as instruções necessárias para a sua utilização.

III.15.5. NOTA FINAL

Com o presente documento pretende-se colocar à disposição do FACR uma ferramenta de trabalho que o oriente e auxilie neste desafio profissional que se lhe depara com a entrada na nova era da Submissão Electrónica de Informação Regulamentar.

Dada a natureza da matéria, é de prever que alguma informação aqui contida possa vir a sofrer diversas alterações ao longo do tempo como consequência da rápida evolução técnico-científica, característica habitual nas Tecnologias de Informação. Recomenda-se por isso ao FACR, que consulte sempre os *sites* indicados ao longo do documento, de forma a garantir uma constante actualização da informação.

Apesar das dificuldades ainda sentidas, quer pela Indústria, quer pelas autoridades na submissão e avaliação de processos electrónicos, encorajam-se vivamente todos os intervenientes que comecem de alguma forma a experimentar com esta nova realidade que não tardará em surgir.

Cabe-nos a nós, Profissionais de Assuntos Científicos Regulamentares, a responsabilidade e o dever de nos mantermos actualizados nesta matéria de forma a projectar o desempenho nas nossas empresas no sentido de assegurarmos que a documentação regulamentar a submeter às autoridades esteja sempre em conformidade com as exigências da altura.

Abreviaturas e Glossário

CREF	Comissão de Revisão de Especialidades Farmacêuticas
CTD	<i>Common Technical Dossier</i> Dossiê Técnico Comum
DGAF	Direcção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos
DTD	<i>Data type definition</i> Definição do tipo de dados
E2B ICH	<i>Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of ICSRs</i> Gestão de Dados de Segurança Clínica: Dados p/ transmissão de Reacções adversas
EC	<i>European Commission</i> Comissão Europeia
eCTD	<i>Electronic Common Technical Dossier</i> Dossiê Técnico Comum em formato electrónico
EEA	<i>European Economic Area</i> Área Económica Europeia
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i> Federação Europeia das Associações da Indústria Farmacêutica
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> Agência Europeia para a Avaliação de Medicamentos
ESTRI	<i>Electronic Standard for the Transfer of Regulatory Information</i> Padrão para a Transmissão electrónica de Informação Regulamentar
EU	<i>European Union</i> União Europeia
EUDRA	<i>European Drug Regulatory Authorities</i> Autoridades Europeias de Assuntos Regulamentares do Medicamento
EV	<i>EudraVigilance</i>
EVMPD	<i>EudraVigilance Medical Product Dictionary</i> Dicionário Médico de Produtos Eudravigilance
EWG ICH M2	<i>Expert Working Group ICH M2</i> Grupo de trabalho de peritos ICH M2
FACR	Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares
FI	Folheto Informativo
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> Conferência Internacional para a Harmonização de Especificações Técnicas para Registo de Medicamentos de Uso Humano
ICSRs	<i>Individual Case Safety Reports</i> Notificação de Reacções Adversas

INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
M2 ICH	<i>Specification of the message for the Electronic Transmission of ICSRs</i> Especificação da mensagem para transmissão electrónica de reacções adversas
MedDRA	<i>MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> Dicionário Médico Medra para Assuntos Regulamentares
PEG	<i>Pharmacovigilance Expert Group</i> Grupo de peritos de fármaco-vigilância
PSUR /RPS	<i>Periodic Safety Update Reports</i> Relatório Periódico de Segurança
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGML	<i>Standard Generalised Markup Language</i> Linguagem Padrão Generalizada de <i>Markup</i>
TIG	<i>Telematic Implementation Groups</i> Grupos de Implementação telemática
XML	<i>Extensible Markup Language</i> Linguagem extensível <i>Markup</i>

Aplicação

Um programa/*software* que desempenha uma função específica.

Arquitectura

Termo geral que engloba o desenho e a construção de sistemas de computadores, incluindo a infra-estrutura técnica, a informação e as aplicações.

ASCII

American Standard Code for Information Interchange. Norma para a codificação de caracteres através de números binários, utilizada em diferentes computadores. Define a codificação dos caracteres com códigos de 0 a 127.

Autenticação

Verificação de validade da identidade do utilizador no sistema ou na aplicação.

Backbone

Espinha dorsal não preenchida de um ficheiro XML.

Base de dados

Um ou mais grandes conjuntos de dados persistentes, habitualmente associados a um *software* para o registo, a actualização e a selecção dos dados.

Bookmark (ver Marcador)

Browser

Programa que permite visualizar e utilizar uma dada base de dados, distribuída ou não por vários computadores. Termo normalmente aplicado para os programas que permitem navegar na WWW (p. ex.: Netscape Navigator, Mosaic, Microsoft Internet Explorer.)

Common Technical Document (CTD)

Formato harmonizado para a submissão de um Dossiê de Registo que é aceite no Japão, Europa e Estados Unidos da América e Canadá.

Computador pessoal

Equipamento que efectua a leitura, armazenagem, processamento de dados e comunicação de resultados, executando instruções previamente definidas, sendo operado por uma pessoa de cada vez.

Configuração

Conjunto integrado de *software* e *hardware*.

Correio electrónico

Serviço que permite ao utilizador compor, editar, enviar, ler, reencaminhar e guardar mensagens utilizando *software* apropriado e a capacidade de processar texto em computador.

Database (ver Base de dados)**Database Management System (DBMS) (ver Sistema de Gestão de Bases de Dados - SGBD)****Deciptação**

Descodificação de um ficheiro encriptado.

De facto *standard* (ver Standard de facto)**Directório (ver Pasta)****Documento lógico**

Uma ou mais secções do índice do CTD que contêm a quantidade mínima de informação para trocar. Idealmente, é um único ficheiro físico.

DTD

Document Type Definition. Especificação do código de *markup*, indicando o conjunto das regras a que os elementos e atributos XML de um documento devem obedecer. Permite identificar semânticas específicas para formatar um dado documento, de modo a garantir a sua conformidade, como por exemplo a definição de quais as etiquetas que se estão a utilizar, quais as etiquetas que podem fazer parte do documento, quais as etiquetas que podem conter outras etiquetas, o número e a sequência de etiquetas, quais os atributos e, opcionalmente, os valores que esses atributos podem ter. O DTD corresponde habitualmente a um ficheiro independente do documento XML.

eCTD

O formato electrónico do CTD (ver)

E-mail (ver Correio electrónico)**Encriptação**

O processo de codificação de um ficheiro através de uma fórmula secreta.

Folha

Elemento do DTD XML do eCTD que descreve o conteúdo a fornecer. A folha consiste de um ficheiro e dos metadados associados a esse ficheiro. Estes ficheiros são colocados numa estrutura de pastas semelhante à dos ramos de uma árvore.

Gateway

Sistema que possibilita a interacção de serviços entre redes baseadas em protocolos diferentes.

Hardware

Todo o componente físico de um computador.

Hipertexto

Designa a acção de poder escolher um destaque numa determinada página de informação e assim obter uma outra página de informação.

HTML

HyperText Markup Language, linguagem de construção de páginas WWW (Hypertexto) na Internet. Com esta linguagem podem definir-se páginas que contenham informação nos mais variados formatos: texto, som, imagens e animações.

***Hypertext* (ver Hipertexto)**

Informação

Qualquer representação de conhecimento, como factos, dados, ou opiniões, em qualquer meio ou sob qualquer forma, incluindo textual, numérica, gráfica, cartográfica, narrativa, ou audiovisual.

***Information System (IS)* (ver Sistema de Informação)**

Infra-estrutura

Os serviços básicos de suporte para a computação; o *hardware*, o sistema operativo, e a rede onde estão armazenadas aplicações e dados e sobre os quais correm os SGBDs.

Internet

O maior conjunto de redes de dados do mundo, tendo em comum apenas a utilização do protocolo TCP/IP, também designada por rede de redes.

ISO

International Standards Organization, fundada em 1946, é a organização internacional para a definição de normas.

***Leaf* (ver Folha)**

***Logical Document* (ver Documento lógico)**

Marcador

Um marcador é um local ou selecção de texto ao qual se atribui um nome para fins de referência.

***Network* (ver Rede)**

Pasta (ou Directório)

Método do sistema operativo de organizar e disponibilizar o acesso a ficheiros individuais.

***Personal Computer (PC)* (ver Computador pessoal)**

Página Web

Página de um *site Web*. Habitualmente, a página fornece ao leitor acesso a outras páginas com tópicos de interesse.

PDF

Portable Document Format, um padrão proprietário (Adobe Systems) *de facto standard* para a transferência electrónica de documentos.

Rede

Sistema de comunicação que liga entre si computadores diferentes e permite-lhes partilhar aparelhos periféricos como, por exemplo, impressoras, discos e bases de dados. Quando conectados, os utilizadores (“clientes”) podem aceder a aplicações e a bases de dados ligadas em rede.

Server/servidor

Computador presente na arquitectura cliente-servidor que fornece um serviço de determinado protocolo, a ser usado por outra máquina. O nome *server* refere-se ao próprio computador, embora muitas vezes ele seja atribuído aos *daemons* que suportam os diversos protocolos.

SGML

Standardized Generalized Markup Language. Metalinguagem complexa, de descrição estruturada de documentos. Usada pela primeira vez em 1986, pela indústria livreira para definir, especificar e criar documentos digitais que possam ser distribuídos, visualizados, ligados (*link*) e manipulados de uma forma independente. O XML é um subconjunto desta linguagem.

Sistema de Gestão de Bases de Dados (SGBD)

Conjunto de programas que gere grandes conjuntos de dados estruturados.

Sistema de Informação

Sistema baseado nas tecnologias da informação para captar, armazenar, manipular, transmitir, mostrar e disseminar informação em apoio a processos de negócio.

Software ou Software Application (ver também Aplicação)

Programa ou aplicação usada num computador. Existem dois tipos principais: *software* de sistema (p. ex.: o sistema operativo e os programas utilitários – por vezes chamados “*drivers*” – utilizados para a configuração de *hardware* e de periféricos) e aplicação (p. ex.: um programa para contabilidade ou um programa de processamento de texto).

SMTP

Simple Mail Transport Protocol. Protocolo utilizado para a transferência de correio electrónico entre servidores de redes (de redes locais ou mesmo da Internet).

Standard

Especificação técnica orientada para satisfazer os requisitos de uma determinada tarefa, que foi implementada em produtos comerciais viáveis e que, do ponto de vista prático, é ratificada por uma entidade normalizadora reconhecida, como por exemplo a ISO (ver).

Standard de facto (ver De facto standard)

Produto muito bem aceite pelo mercado e pela indústria e que passou a ser adoptado como norma, embora não oficializada.

Tag

Marcações de dados criados pelo próprio utilizador e inseridos em documentos XML.

Web page (ver Página Web)**World Wide Web (WWW), ou Web**

Rede virtual de informação, é um segmento da Internet composto por um conjunto de máquinas denominadas servidores WWW que “falam” HTTP e interpretam informação armazenada em formato HTML. É uma grande teia de informação multimédia em hipertexto.

XML

eXtensible Markup Language, linguagem de descrição documental para utilização na Internet. O XML é um subconjunto da linguagem SGML, especificamente para ser usado na WWW, com uma estrutura e validação de dados mais sofisticada do que o HTML

Links com interesse

- Documento com últimas especificações do Módulo 1 do eCTD para a União Europeia: <http://esubmission.eudra.org/ectd/module1>
- Documento com última versão das especificações do eCTD do ICH necessárias à preparação e submissão de um eDossier na EU: <http://esubmission.eudra.org/ectd>
- Documento orientativo da EFPIA contendo informações gerais sobresubmissões electrónicas: http://www.efpia.org/6_publ/document/gencon.pdf
- Documento orientativo da EFPIA contendo informações sobre a submissão electrónica de um pedido de AIM: http://www.efpia.org/6_publ/document/maaguid.pdf
- Documento Técnico Comum (CTD): <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>
- Documento com informação referente à situação das várias Agências Reguladoras no que concerne a revisão de um eDossier: (http://esubmission.eudra.org/current_status.html)
- Documento referente ao Sistema Europeu de Revisão de submissões electrónicas: EURS - *European Union Review System*): (<http://esubmission.eudra.org/EURS.html>)
- Detalhes sobre a evolução do projecto PIM: <http://esubmission.eudra.org/pim>.
- Através do *link* ao *site* www.euro-ectd.org poderá fazer-se o *download* do *template* eCTD seguindo-se para isso as instruções aí referidas. Poderá também visualizar-se uma simulação de um dossiê eCTD real.
- “Policy Paper” da EMEA e Agências Europeias com procedimentos para o envio em formato electrónico de notificações de reacções adversas: *Policy Paper on the Implementation of the Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports for Medicinal Products for Human Use Authorised in the European Union*.
- Sistema Europeu de comunicação electrónica das notificações de reacções adversas; EudraVigilance criado pela EMEA: <http://eudravigilance.emea.eu.int>
- Aplicação *web-based* desenvolvida pela EMEA para permitir a qualquer Pequena e Média Empresa (PME) reportar as notificações de reacções adversas, de acordo com os actuais *standards* ICH: EVWEB .

Agradecimentos

Os meus agradecimentos ao meu colega de trabalho e *quasi*-perito autodidacta em matéria de informática, Andrea Caneparo, pelo seu contributo no esclarecimento de dúvidas e correcção final do texto.

Capítulo 16

Dispositivos médicos



16. DISPOSITIVOS MÉDICOS

ISABEL ABREU, FRANCISCO NORONHA

16.1. INTRODUÇÃO

Os dispositivos médicos são hoje um dos pilares em que assenta a garantia da qualidade de vida na área da saúde, tornando-se imprescindível garantir que esses dispositivos médicos sejam seguros, tenham qualidade e que se adequem à função para que foram concebidos.

O processo legislativo engloba quatro directivas respeitantes a quatro tipos de dispositivos: Directiva 90/385/CEE para os dispositivos médicos implantáveis activos, Directiva 93/42/CEE para os dispositivos médicos em geral, Directiva 98/78/CE para os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* e Directiva 2000/07/CE para os dispositivos que incorporam derivados estáveis do sangue ou plasma.

A elaboração destas directivas dos dispositivos médicos afastou-se do sistema tradicional de elaboração das directivas de harmonização técnica comunitária, dado que os Estados membros confiam os trabalhos técnicos a organismos desconhecidos dos restantes Estados membros, adoptando um novo sistema que se baseia nos princípios da nova abordagem, constantes da Decisão do Conselho de Maio de 1985, reforçada pela abordagem global, constante da Resolução do Conselho de Dezembro de 1989 e das Decisões do Conselho 90/683/CEE e 93/465/CEE.

Este sistema permitiu criar uma nova técnica legislativa, que assenta nos seguintes **princípios**:

1 - Nova Abordagem

- As directivas de harmonização técnica determinam os requisitos essenciais a que devem obedecer os produtos colocados no mercado para poderem beneficiar da livre circulação na Comunidade;
- A harmonização legislativa está limitada aos requisitos essenciais que manifestam interesse público (protecção da saúde e segurança dos utilizadores, protecção da propriedade e ou/ do ambiente);
- As especificações técnicas para fabricar e colocar no mercado produtos conformes com os requisitos essenciais, fixados nas directivas, são estabelecidas nas Normas Europeias Harmonizadas;
- O fabrico de produtos em conformidade com normas europeias harmonizadas garante a conformidade com os requisitos essenciais.

2 - Abordagem Global

- Utilização de módulos relativos às diferentes fases dos procedimentos de avaliação da conformidade;
- Estabelecimento de critérios para utilização dos módulos;
- Estabelecimento de critérios para designação dos Organismos Notificados (ON);
- Utilização de normas europeias respeitantes a sistemas de qualidade (EN ISO 9000), como base para procedimentos de avaliação;
- Demonstração da competência, imparcialidade, integridade, objectividade e transparência dos Organismos Notificados;
- Harmonização das infra-estruturas da qualidade nos diferentes Estados membros;

- Estabelecimento de sistema de acreditação e promoção dos acordos de reconhecimento mútuo em matéria de ensaios e certificação no domínio não regulamentar;
- Promoção de relações externas da Comunidade com países terceiros através de acordos de reconhecimento mútuo e estabelecimento de programas de colaboração;
- Estabelecimento dos critérios para aposição da marcação CE.

A nova técnica legislativa permite-nos alcançar os seguintes **objectivos**:

a) Nova Abordagem: Harmonização técnica

- Eliminar barreiras técnicas ao comércio e permitir a livre circulação dos produtos;
- Garantir a segurança e a saúde dos utilizadores;
- Assegurar um elevado nível da qualidade dos produtos colocados no mercado;
- Harmonizar a legislação;

b) *Abordagem Global*

- Garantir a competência técnica e a transparência das actividades de avaliação da conformidade dos produtos no âmbito das directivas de harmonização técnica.

Em Resumo

Esta técnica legislativa assenta na redacção dos requisitos essenciais e no recurso às normas harmonizadas, prevendo a implementação de procedimentos de avaliação de conformidade dos produtos com as especificações da legislação aplicável e a aposição da marcação CE a esses produtos.

Relativamente a todos os actos adoptados no quadro da nova abordagem, os Estados membros são convidados a notificar a Comissão e os outros Estados membros sobre quais os organismos notificados que consideram competentes para assumir as responsabilidades na avaliação e verificação da conformidade dos produtos com os requisitos exigidos na legislação.

Aos dispositivos que se encontram conformes com os requisitos é-lhes aposta a marcação CE, constituindo esta marcação o “passaporte” para a livre circulação dos produtos na Comunidade.

As directivas introduzem algumas **excepções**, relativamente à obrigatoriedade de aposição da marcação CE, sendo que aos dispositivos feitos por medida, para investigação clínica e para a avaliação do comportamento funcional não é aposta a marcação CE.

De acordo com as directivas Nova Abordagem, as entidades intervenientes no ciclo de vida do dispositivo na fase da pré-comercialização são o **Fabricante** e o **Organismo Notificado** quando o procedimento de avaliação da conformidade com os requisitos essenciais exige a sua intervenção, cabendo às **Autoridades Competentes Nacionais** a intervenção na fase do após-comercialização.

O **Fabricante** é o responsável pela garantia da conformidade dos produtos com os requisitos legais aplicáveis durante todo o seu ciclo de vida, que abrange a concepção, o fabrico, a embalagem, a rotulagem e as instruções de utilização, a classificação, a avaliação da conformidade, a marcação CE, a colocação no mercado, a entrada em serviço, a vigilância e a retirada do dispositivo do mercado.

Esta responsabilidade está expressa na **Declaração de Conformidade** que o Fabricante tem de redigir para todos os dispositivos que fabrica, a qual deverá ser disponibilizada aos organismos notificados e às autoridades competentes nacionais.

Os **Organismos Notificados** são as entidades responsáveis pela execução das tarefas relativas aos procedimentos de avaliação da conformidade, quando é exigida a intervenção de uma terceira parte. Prestam serviço aos fabricantes numa área de interesse público.

Às **Autoridades Competentes Nacionais** são atribuídas as funções de fiscalização e vigilância do mercado, garantindo que os dispositivos colocados no mercado nacional não comprometem a saúde e a segurança dos doentes, dos utilizadores e de terceiros.

Contudo, as **Autoridades Competentes Nacionais** podem ser também chamadas a intervir na fase de concepção e fabrico do dispositivo, no decurso da realização das investigações clínicas, para dispositivos de risco elevado.

As **Autoridades Competentes Nacionais** são responsáveis pela supervisão da actividade dos organismos notificados nacionais, em colaboração com os outros Estados membros e com a Comissão.

As **Autoridades Competentes Nacionais** são responsáveis por fazer accionar a cláusula de salvaguarda, sempre que se verifique que os dispositivos médicos abrangidos pelas diferentes directivas, ainda que correctamente colocados no mercado e utilizados de acordo com o fim a que se destinam, possam comprometer a saúde e segurança do doente ou de terceiros.

16.2. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR

- **Directiva 90/385/CEE**
Decreto-Lei nº 78/79
Portaria nº 342/97
- **Directiva 93/42/CEE**
Decreto-Lei nº 273/95
Decreto-Lei nº30/2003
Portaria 136/96
- **98/79/CE**
Decreto-Lei nº189/2000
Decreto-Lei nº311/2002
- **Directiva 00/104/CE**
Decreto-Lei nº30/2003
- **Directiva 03/12/CE**
Decreto-Lei nº259/2003
- **Directiva 03/32/CE**
Em transposição

16.3. ÂMBITO DE APLICAÇÃO EM AMBIENTE CLÍNICO

- Anestesiologia
- Cardiovascular
- Dental
- Otorrinolaringologia

- Cirurgia plástica
- Uso hospitalar
- Ginecologia e obstetrícia
- Oftalmologia
- Traumatologia e ortopedia
- Medicina física e fisioterapia
- Radiologia
- Neurologia
- Neurocirurgia

16.4. COLOCAÇÃO NO MERCADO E ENTRADA EM SERVIÇO

Só podem ser colocados no mercado e postos em serviço os dispositivos que satisfaçam os requisitos essenciais estabelecidos nas directivas aplicáveis e que ostentem a marcação CE.

Consideram-se excepção:

- Dispositivos médicos para investigação clínica;
- Dispositivos médicos feitos por medida;
- Dispositivos médicos para avaliação do comportamento funcional.

Contudo, estes dispositivos devem satisfazer os requisitos essenciais e preencher as condições legais aplicáveis.

16.5. MARCAÇÃO CE

A marcação CE representa um símbolo de conformidade com os requisitos essenciais demonstrada pela aplicação dos procedimentos de avaliação da conformidade.

É um “Passaporte” para a livre circulação na Comunidade.

A marcação CE deve ser aposta de modo visível, legível e indelével no dispositivo, se praticável e adequado, bem como nas instruções de utilização.

Deve ainda ser aposta na embalagem comercial.

A marcação CE deve se acompanhada do número de identificação do Organismo Notificado responsável pelos procedimentos de avaliação da conformidade, quando aplicável.

É proibida a aposição de marcas ou inscrições susceptíveis de induzir terceiros em erro no que se refere ao significado ou ao grafismo da marcação CE. Poderá ser aposta qualquer outra marca no dispositivo, na embalagem ou no folheto de instruções que acompanha o dispositivo, desde que tal aposição não tenha por efeito reduzir a visibilidade ou a legibilidade da marcação CE.

16.6. DEFINIÇÕES

16.6.1. GERAIS

- a) **Dispositivo médico implantável activo:** qualquer dispositivo médico activo 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.
- b) **Dispositivo médico activo:** qualquer dispositivo médico cujo funcionamento depende de uma fonte de energia eléctrica ou de outra fonte de energia gerada directamente pelo corpo humano ou pela acção da gravidade.
- c) **Dispositivo médico:** qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, 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 e seja destinada pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:
- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
 - Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma lesão ou de uma deficiência;
 - Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
 - Controlo da concepção.
- d) **Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*:** qualquer dispositivo médico que consista num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, “kit”, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema, isolado ou conjuntamente, destinado pelo fabricante a ser utilizado *in vitro* para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objectivo de obter dados relativos:
- ao estado fisiológico ou patológico
 - anomalias congénitas
 - determinação da segurança e compatibilidade com potenciais receptores
 - controlo de medidas terapêuticas.
- e) **Dispositivo médico para investigação clínica:** qualquer dispositivo destinado a ser colocado à disposição de um médico da especialidade, com vista a ser submetido a investigações num meio clínico humano adequado.
- f) **Dispositivo médico feito por medida:** qualquer dispositivo fabricado especificamente de acordo com a prescrição escrita de um médico da especialidade, sob a sua responsabilidade, com indicação de características de concepção específicas e que se destine a ser como tal exclusivamente utilizado num doente determinado, não sendo considerados os dispositivos fabricados de acordo com métodos de fabrico contínuo ou em série, que careçam de adaptação para satisfazerem as necessidades específicas do médico ou de qualquer outro utilizador profissional.
- g) **Dispositivo médico destinado a avaliação do comportamento funcional:** qualquer dispositivo destinado pelo fabricante a ser sujeito a um ou mais estudos de avaliação do respectivo comportamento funcional em laboratórios de análises clínicas ou noutros locais adequados, exteriores às suas próprias instalações.
- h) **Dispositivo de autodiagnóstico:** qualquer dispositivo destinado pelo fabricante a poder ser utilizado por leigos no seu domicílio. Incluem-se também todos os dispositivos médicos implantáveis activos que incluam como parte integrante uma substância que, se utilizada separadamente, for considerada medicamento na acepção da Directiva 65/65/CEE e que possa afectar o corpo humano através de uma acção acessória à do dispositivo.
- i) **Sistemas e conjuntos para determinados procedimentos médicos:** são vários dispositivos médicos dispensados e embalados conjuntamente como uma unidade de produção, colocados no mercado sob uma única denominação comercial.

- j) **Acessórios:** considerados artigos que, embora não sendo um dispositivo, sejam especificamente destinados pelo respectivo fabricante a serem utilizados em conjunto com um dispositivo, do modo previsto pelo fabricante deste, por forma a permitir a sua utilização.
- k) **Especificações técnicas comuns:** critérios de avaliação e de reavaliação do comportamento funcional, critérios de libertação dos lotes e métodos e materiais de calibração.
- l) **Materiais de calibração e controlo:** qualquer tipo de substância, material ou artigo, concebido pelo fabricante para estabelecer relações de medida ou para avaliar o comportamento funcional de um dispositivo relativamente à utilização a que se destina.
- m) **Normas harmonizadas:** são normas europeias, adoptadas pelas organizações europeias de normalização, preparadas conforme as orientações gerais acordadas entre a Comissão e as organizações europeias de normalização e seguem um mandato emitido pela Comissão após consulta aos Estados membros.
 - **Normas horizontais** – Cobrem os requisitos comuns para todos ou para uma grande parte dos dispositivos médicos, onde se incluem áreas tais como a análise de risco, a rotulagem, os métodos de esterilização.
 - **Normas semi-horizontais** – conhecidas também como normas de grupo ou de família. Cobrem os requisitos aplicáveis a determinada família de dispositivos médicos, quando esses requisitos são comuns a todos os membros de família, como, por exemplo, a segurança do equipamento eléctrico.
 - **Normas de produto** – Cobrem os requisitos para determinados tipos de dispositivos médicos, tais como luvas, preservativos, etc.
- n) **Presunção da conformidade:** a conformidade dos dispositivos com os requisitos essenciais estabelecidos nas respectivas directivas e que obedeçam ao disposto nas normas nacionais, adoptadas de acordo com as normas harmonizadas.
- o) **Finalidade:** a utilização a que o dispositivo se destina, de acordo com as indicações fornecidas pelo fabricante no rótulo, instruções de utilização e publicidade.
- p) **Colocação no mercado:** a primeira colocação à disposição, gratuita ou não, de um dispositivo com vista à sua colocação no mercado, independentemente de se tratar de um dispositivo novo ou renovado.
- q) **Entrada em serviço:** fase em que um dispositivo se encontra pronto para a primeira utilização no mercado em conformidade com a respectiva finalidade.
- r) **Fabricante:** a pessoa singular ou colectiva responsável pela concepção, fabrico, acondicionamento e rotulagem de um dispositivo com vista à sua colocação no mercado sob o seu próprio nome, independentemente de as referidas operações serem efectuadas por essa pessoa ou por terceiros por sua conta.
- s) **Mandatário:** pessoa singular ou colectiva estabelecida na comunidade que, tendo sido expressamente designada pelo fabricante, actue e possa ser contactada pelas autoridades e instâncias na comunidade em nome do fabricante no que respeita às obrigações deste nos termos das directivas.
- t) **Organismo Notificado:** organismo designado para avaliar e verificar a conformidade dos dispositivos com os requisitos exigidos nas directivas, bem com aprovar, emitir e ou manter os certificados de conformidade.

16.6.2. DEFINIÇÕES RELATIVAS ÀS REGRAS DE CLASSIFICAÇÃO

- a) **Quanto à duração do contacto** do dispositivo com o corpo humano, os dispositivos classificam-se como **temporários, curto prazo e longo prazo:**
 - Temporários,** quando normalmente destinados a ser utilizados de forma contínua por um período inferior a sessenta dias.
 - Curto prazo,** quando normalmente destinados a ser utilizados de forma contínua por um período não superior a 30 dias.
 - Longo prazo,** quando normalmente destinados a ser utilizados de forma contínua por um período superior a 30 dias.

- b) **Dispositivo invasivo:** o dispositivo que penetra parcial ou totalmente no corpo por um dos seus orifícios, ou atravessando a sua superfície.
- c) **Orifício corporal:** qualquer abertura natural do corpo, bem como a superfície externa do globo ocular, ou qualquer abertura artificial permanente, como, por exemplo, um estoma.
- d) **Dispositivo invasivo do tipo cirúrgico:** o dispositivo invasivo que penetra no corpo por meio de uma intervenção cirúrgica ou no contexto de uma intervenção cirúrgica.
- e) **Dispositivos implantáveis:** os dispositivos destinados a ser introduzidos totalmente no corpo humano, ou a substituir uma superfície epitelial ou a superfície do olho através de uma intervenção cirúrgica e que se destinem a ser conservados no local após a intervenção.
É igualmente considerado dispositivo implantável qualquer dispositivo destinado a ser introduzido parcialmente no corpo humano mediante uma intervenção cirúrgica e a ser conservado no local, após a intervenção, por um período não inferior a 30 dias.
- f) **Instrumento cirúrgico reutilizável:** o instrumento que se destina a cortar, seccionar, perfurar, serrar, raspar, remover, agrafar, afastar, aparar ou a processo semelhante, no âmbito de intervenções cirúrgicas, sem se encontrar ligado a qualquer dispositivo médico activo, e que pode ser reutilizado após tratamento adequado.
- g) **Dispositivo activo de carácter terapêutico:** o dispositivo médico activo utilizado isoladamente ou em conjunto com outros dispositivos médicos para manter, modificar, substituir ou restabelecer funções ou estruturas biológicas, no âmbito de um tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência.
- h) **Dispositivo médico activo para diagnóstico:** o dispositivo médico activo utilizado isoladamente ou em conjunto com outros dispositivos médicos, para fornecer informações com vista à detecção, diagnóstico, controlo ou tratamento de estados fisiológicos, estados de saúde, doenças ou malformações congénitas.
- i) No âmbito da directiva, entende-se por **sistema circulatório central** os vasos, *arteriae pulmonales, aorta ascendes, arteriae coronariae, arteriae carotis communis, arteriae carotis externa, arteriae carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachicephalicus, venae cordis, vena pulmonales, venae cava superior, venae cava inferior*.
- j) No âmbito da directiva, entende-se por **sistema nervoso central** o cérebro, as meninges e a espinal medula.

16.7. CLASSIFICAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

16.7.1. OBJECTO E FILOSOFIA DE CLASSIFICAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

A avaliação da conformidade dos dispositivos médicos baseia-se na aplicação de um sistema gradual de controlo correspondente ao nível de risco potencial inerente ao tipo de dispositivos em questão.

Conforme o risco associado ao uso do dispositivo, são definidos sistemas de classificação para os vários tipos de dispositivos.

Justifica-se a necessidade do sistema de classificação de dispositivos médicos pela vantagem de orientar o mesmo tipo de dispositivos para uma correcta via de avaliação de conformidade.

As diferentes directivas dos dispositivos médicos incluem os respectivos sistemas de classificação, permitindo aos fabricantes a identificação da classe para cada tipo de dispositivo que produzem.

Todos os dispositivos médicos implantáveis activos abrangidos pela directiva 90/385/CEE são de risco máximo, pelo que não são contempladas classes de risco.

Os dispositivos médicos abrangidos pela Directiva 93/42/CEE, incluindo um elevado grupo de produtos, desde os mais simples, como o material de penso, até aos mais sofisticados e complexos, como as válvulas cardíacas ou os aceleradores de electrões para tratamento terapêutico por radiação, são divididos em quatro classes de risco (I, IIa, IIb e III), de acordo com as regras de classificação do anexo IX e tendo em conta os critérios:

- **Invasibilidade do corpo humano** através de um orifício natural do corpo por meio de uma abertura criada cirurgicamente;
- **Duração do contacto** transitória curta duração longa duração;
- **Anatomia afectada pelo uso do dispositivo;**
- Consideram-se ainda **outros factores para a determinação da classe** a atribuir ao dispositivo nomeadamente a dependência de uma fonte de energia para o seu funcionamento, a incorporação de tecidos animais, a esterilidade, a função de medição, o contacto com o sangue e com outras partes do corpo especialmente vulneráveis, como o sistema nervoso central e o sistema circulatório central, a incorporação de substâncias que isoladamente podem ser consideradas medicamentos ou determinadas aplicações concretas como a prevenção da gravidez ou de doenças sexualmente transmissíveis.

Conforme o anexo IX da directiva, há 18 regras de classificação, que podem agrupar-se do seguinte modo:

- | | | |
|----------------------------|---|---------------------------|
| Dispositivos não invasivos | – | regras 1,2,3,4; |
| Dispositivos invasivos | – | regras 6,7,8; |
| Dispositivos activos | – | regras 9,10,11,12; |
| Regras especiais | – | regras 13,14,15,16,17,18. |

Os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* abrangidos pela Directiva 98/79/CE são considerados de maior risco que os incluídos nas **listas A e B do seu anexo II** e os produtos destinados a **autodiagnóstico**.

Reconhece-se que, embora as regras existentes permitam a classificação adequada de uma vasta maioria dos dispositivos existentes, poderão ocorrer casos-problema, devido à sua natureza pouco usual ou a situações em que a classe atribuída leve a um nível de avaliação incorrecto perante o risco representado pelo dispositivo. Estes casos poderão incluir-se numa fronteira entre duas classes, devendo, no entanto, ser sempre considerada a atribuição da classe mais elevada.

16.8. DEMARCAÇÃO ENTRE AS DIRECTIVAS DE DISPOSITIVOS MÉDICOS E AS DIRECTIVAS DE OUTROS PRODUTOS

A actual tendência da Comunidade tem sido a de definir grandes classes de produtos, atribuindo-lhes definições abrangentes, de modo a incluir o maior número de produtos possível, e estabelecer uma metodologia legislativa adequada ao tipo de produto.

No entanto, há determinados produtos, denominados “produtos fronteira” aos quais se poderão aplicar diferentes classificações, havendo necessidade de definir critérios que permitam em caso de dúvida, determinar a classificação correcta e adequada.

Para facilitar a interpretação da directiva sobre dispositivos médicos e a demarcação com outras directivas, foi elaborada uma “guideline”, da qual destacaremos os aspectos considerados relevantes.

16.8.1. CRITÉRIOS DE DEMARCAÇÃO

A demarcação da fronteira entre as directivas de dispositivos médicos e as directivas de outros produtos baseia-se em critérios bem definidos, sendo de considerar:

- meio através do qual é alcançado o principal efeito pretendido;
- a conformidade com a definição que legalmente lhe é atribuída pela respectiva directiva;
- a finalidade do produto, tendo em consideração a sua apresentação.

Considera-se determinante o fim a que o produto se destina e que lhe foi atribuído pelo fabricante, o que é deduzido a partir da rotulagem e dos dados científicos relativos ao mecanismo de acção.

A não fundamentação científica relativamente à classificação pretendida pelo fabricante, inviabilizará a atribuição dessa classe e do respectivo estatuto legal.

16.8.2. DIRECTIVAS ENVOLVIDAS

a) Directivas de dispositivos médicos e directiva de medicamentos.

Por definição, quer os medicamentos, quer os dispositivos médicos são utilizados com uma ou mais finalidades terapêuticas específicas.

Neste caso, para a demarcação da fronteira, considera-se crucial o critério baseado no modo como é obtido o principal efeito pretendido.

A acção do medicamento é geralmente alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos.

Nos dispositivos médicos o principal efeito pretendido é alcançado através de meios físicos (incluindo acção mecânica, barreira física, substituição ou suporte das funções orgânicas ou corporais).

Contudo, por definição a função dos dispositivos médicos pode ser apoiada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, desde que estes exerçam uma acção acessória, para o seu desempenho, em relação à principal finalidade do dispositivo.

Quando aqueles meios exercem uma acção principal em relação aos fins a que o produto se destina, estamos então perante o mecanismo de acção tipicamente abrangido pela definição de medicamento, (ex.: cimento ósseo com antibiótico, quando o principal efeito pretendido é o tratamento de uma infecção já instalada).

b) Directivas de dispositivos médicos e directiva de cosméticos

Neste caso considera-se crucial o critério baseado no fim a que o produto se destina e que lhe foi atribuído pelo fabricante.

Um produto ao qual seja reivindicada uma função cosmética, que se enquadra na definição de produto cosmético conforme a Directiva 76/768/CEE e que cumpra os requisitos constantes desta directiva, nomeadamente quanto às substâncias que integram a sua composição, deverá ser abrangido pela Directiva 76/768/CEE.

Exemplo: as preparações dentárias contendo flúor numa percentagem inferior a 0,15% para branqueamento dos dentes. A função branquear os dentes é uma função cosmética.

Um produto destinado ao **tratamento** dos dentes, tal como cimentos ou vernizes que incorporem flúor com acção acessória à do dispositivo, é considerado um dispositivo médico abrangido pela Directiva 93/42/CEE. Neste caso o produto tem uma finalidade terapêutica, alcançada através dos mecanismos de acção atribuídos aos dispositivos médicos.

c) Directivas de dispositivos médicos e directiva de biocidas

Neste caso, é crucial o critério baseado no fim a que o produto se destina e que lhe foi atribuído pelo fabricante.

Os desinfectantes e agentes de esterilização com várias aplicações são abrangidos pela Directiva biocidas 98/8/CE.

No entanto, os desinfectantes especialmente destinados a serem utilizados nos dispositivos médicos são considerados “acessórios” e abrangidos pela directiva 93/42/CEE.

d) Directiva de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*

Neste caso, é crucial o critério baseado no fim a que o produto se destina e que lhe foi atribuído pelo fabricante.

Tubos para transporte de amostras são dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*.

e) Directiva de dispositivos médicos e directiva dos equipamentos de protecção individual

Neste caso, é crucial o critério baseado no fim a que o produto se destina e que lhe foi atribuído pelo fabricante.

Como regra geral, pode considerar-se dispositivo médico o produto destinado a ser utilizado num “ambiente médico” com a finalidade de protecção da saúde e segurança do doente, independentemente desse mesmo produto poder proteger também o utilizador.

Exemplos:

- luvas cirúrgicas;
- luvas de exploração;
- óculos correctores (incluídos os que se destinam ao mesmo tempo à protecção solar).

Se o produto for destinado a proteger fundamentalmente o utilizador, então será abrangido pela Directiva 89/686/CEE, relativa aos equipamentos de protecção individual.

Exemplos:

- luvas de protecção (uso em laboratório);
- óculos de sol.

16.9. AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE

A avaliação da conformidade dos dispositivos tem por base a aplicação de um sistema gradual de controlo correspondente ao nível dos riscos potenciais inerentes ao tipo de dispositivo em causa e é efectuada de acordo com os procedimentos de avaliação da conformidade constantes em cada uma das directivas dos dispositivos médicos.

Os procedimentos de avaliação destinam-se a verificar a conformidade dos dispositivos com os requisitos essenciais aplicáveis constantes das respectivas directivas. Aos dispositivos conformes é aposta a marcação CE.

A presunção da conformidade com os requisitos é remetida para as normas harmonizadas. Quando não existem normas harmonizadas, o fabricante tem de demonstrar a conformidade dos dispositivos pela evidência de soluções alternativas.

Para os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* foram elaboradas “Especificações Técnicas Comuns” por um grupo de peritos das autoridades competentes, tendo o CEN sido mandatado para a sua publicação como EN.

A avaliação da conformidade é efectuada mediante a aplicação de um procedimento ou de uma combinação de procedimentos.

Os procedimentos de avaliação da conformidade foram divididos num conjunto de módulos separados, que não podem ser subdivididos sob pena de pôr em causa a coerência do sistema.

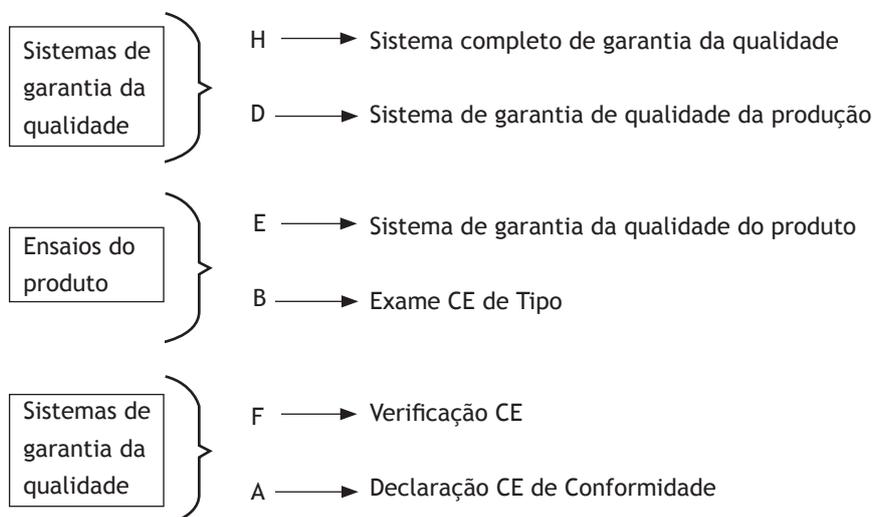
Os módulos foram estabelecidos tendo em conta:

- tipo de produtos;
- a natureza dos riscos envolvidos;
- tipo e importância da produção;
- as infra-estruturas económicas e os custos associados.

16.9.1. MÓDULOS DE AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE (Decisão do Conselho 93/465/CEE)

A aplicação destes módulos aos dispositivos médicos permite determinar a responsabilidade dos fabricantes e dos organismos notificados relativamente aos procedimentos de avaliação, tendo em conta a natureza dos dispositivos envolvidos. As precisões incluídas nestes módulos são justificadas pela natureza dos dispositivos.

16.9.2. CORRESPONDÊNCIA ENTRE OS MÓDULOS DA DECISÃO DO CONSELHO 93/465/CEE E OS ANEXOS DAS DIRECTIVAS



<i>Directivas/ Decisão</i> ⇒	<i>Decisão do Conselho</i> <i>93/465/CEE</i>	<i>Directiva e anexos</i>		
<i>Procedimentos</i> ↓	Módulo	90/385/CEE	93/42/CEE	98/19/CE
<i>Sistema completo de garantia da qualidade</i>	H	II	II	IV
<i>Exame CE de Tipo</i>	B	III	III	V
<i>Verificação CE</i>	F	IV	IV	VI
<i>Sistema de garantia da qualidade de produção</i>	D	V	V	VII
<i>Sistema de garantia da qualidade do produto</i>	E	Não aplicável	VI	Não aplicável
<i>Declaração CE (controlo interno da produção)</i>	A	Não aplicável	VII	III
<i>Declaração CE para dispositivos com fins específicos</i>		VI	VIII	VIII

16.9.3. ENTIDADES QUE INTERVÊM NA AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE

A avaliação da conformidade dos dispositivos depende da classe de risco (conforme “Capítulo de Classificação”).

Para a avaliação dos dispositivos de médio e alto risco há a intervenção de um Organismo Notificado.

Para os dispositivos de baixo risco, o Fabricante elabora a Declaração de Conformidade e faz o registo dos dispositivos junto da Autoridade Competente.

De acordo com as directivas dos dispositivos médicos, o Organismo Notificado é chamado a intervir nas seguintes situações:

- Directiva 90/385/CEE
Todos os dispositivos, uma vez que todos são de alto risco.
- Directiva 93/42/CEE
Os dispositivos de classe I estéreis ou com funções de medição e das classes IIA, IIB e III.
- Directiva 98/79/CE
Os dispositivos do anexo II, Listas A e B, e os dispositivos para autodiagnóstico.

16.9.4. PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO EM QUE É REQUERIDA A INTERVENÇÃO DO ORGANISMO NOTIFICADO

De acordo com as directivas dispositivos médicos (90/385/CEE, 93/42/CEE e 98/79/CE) o Organismo Notificado intervém na realização dos seguintes procedimentos:

Directivas ⇒	90/385/CEE (Anexo)	93/42/CEE (Anexo)	98/79/CE (Anexo)
Procedimentos ↓			
Sistema completo de garantia da qualidade	2	II	IV
Exame CE de Tipo	3	III	V
Verificação CE	4	IV	VI
Sistema de garantia da qualidade de produção	5	V	VII
Sistema de garantia da qualidade do produto	Não aplicável	VI	Não aplicável

16.9.5. PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE

Dependendo da classe de risco dos dispositivos, o fabricante, para fins de aposição da marcação CE, deve optar por um, ou por uma combinação de procedimentos, conforme o tipo de dispositivo e a directiva aplicável.

Marcação CE				
Classes de Risco				
		Directivas		
Procedimento		90/385/CE	93/42/CEE	98/79/CE
Sistema Completo de Garantia da Qualidade	Com exame de concepção	Todos os dispositivos	Classe III	Anexo II - lista A Autodiagnóstico
	Sem exame de concepção		Classe II A Classe II B	Anexo II - lista B Autodiagnóstico
Exame CE de tipo +	Verificação CE	Todos os dispositivos	Classe II A Classe II B Classe III	Anexo II - lista B Autodiagnóstico
	Sistema de garantia de qualidade da produção	Todos os dispositivos	Classe II A Classe II B Classe III	Anexo II - lista A Anexo II - lista B Autodiagnóstico
	Sistema de garantia da qualidade do produto		Classe II A Classe II B	

Declaração CE de Conformidade +	Verificação CE		Classe I com função de medição Classe II A	
	Sistema de garantia de qualidade da produção		Classe I com função de medição Classe I Estéreis Classe II A	
	Sistema de garantia da qualidade do produto		Classe I com função de medição Classe II A	
Declaração CE de Conformidade	Com exame de concepção			Dispositivos para autodiagnóstico excluindo os do Anexo II
	Sem exame de concepção		Classe I *	Todos os outros dispositivos *

* Não há intervenção do Organismo Notificado.

16.9.6. PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO ESPECIAIS

Para os dispositivos destinados a fins medicinais específicos (Dispositivos para Investigação Clínica, Dispositivos Feitos por Medida e Dispositivos para Avaliação do Comportamento Funcional) não é aposta a marcação CE.

O fabricante elabora a Declaração de Conformidade, de acordo com a directiva aplicável.

Directiva /Anexo ⇒	Dispositivos		
	90/385/CEE (Anexo 6)	93/42/CEE (Anexo VIII)	98/79/CE (Anexo VIII)
Procedimento ↓			
Declaração de Conformidade	Investigação clínica Feitos por medida	Investigação clínica Feitos por medida	Avaliação do comportamento funcional

A estes dispositivos não é aposta a marcação CE.

16.9.7. PEDIDO DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE PARA A APOSIÇÃO DE MARCAÇÃO CE

A avaliação da conformidade tem por finalidade verificar a conformidade dos dispositivos com os requisitos essenciais definidos na directiva aplicável.

A demonstração da conformidade dos dispositivos com os requisitos é exigida ao fabricante para a concessão da autorização de aposição da marcação CE.

O fabricante deve optar, para o efeito, por um procedimento ou por uma combinação de procedimentos, conforme anteriormente descrito.

16.9.7.1. Dispositivos de médio e alto risco

Para a autorização da aposição da marcação CE de todos os dispositivos de médio e alto risco, o fabricante deverá submeter o pedido a um organismo notificado.

Aplica-se o mesmo procedimento a todos os dispositivos que, independentemente da classe e do risco, tenham uma função de medição ou se destinem a ser colocados no mercado no estado estéril.

a) Requerimento comum a todos os procedimentos:

- Identificação e endereço do fabricante.
- Identificação e endereço do mandatário, quando aplicável.
- Identificação e endereço de quaisquer outros locais de fabrico.
- Informações adequadas sobre os dispositivos ou a categoria de dispositivos a que o procedimento se aplica.
- Identificação do procedimento ou da combinação de procedimentos adoptados.
- Declaração de que não apresentou igual pedido junto de outro Organismo Notificado.
- Declaração de que tem implementado um sistema de análise de riscos.
- O compromisso de criar e manter actualizado um processo de análise sistemática da experiência adquirida com os dispositivos na fase da pós-produção e de desenvolver meios adequados de execução de quaisquer acções de correcção, tendo em conta a natureza e os riscos relacionados com o produto e de proceder à notificação dos incidentes, junto da autoridade competente.
- Declaração de que os dispositivos cumprem os requisitos essenciais.
- Demonstração da presunção de conformidade dos requisitos com as normas harmonizadas ou, na sua ausência, com as soluções técnicas aplicadas.
- Para os dispositivos que incorporam uma substância activa que, isoladamente, pode ser considerada um medicamento na acepção da definição da Directiva 65/65/CEE, com uma acção secundária à do dispositivo, o fabricante deverá apresentar a documentação necessária à avaliação pela autoridade competente do medicamento relativa à qualidade, segurança e utilidade dessa substância atendendo à finalidade do dispositivo.
- Para os dispositivos que incorporam uma substância derivada do sangue ou plasma humano que, isoladamente, pode ser considerada um medicamento na acepção da definição da Directiva 89/381/CEE, com acção secundária à do dispositivo, o fabricante deverá apresentar a documentação necessária à avaliação pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), relativa à qualidade, segurança e utilidade dessa substância atendendo à finalidade do dispositivo.
- Informação relativa a todas as alterações introduzidas.

b) Para os procedimentos que têm por base a avaliação de sistemas de garantia da qualidade, deverá adicionalmente constar:

- A documentação técnica relativa ao sistema da qualidade aplicável de uma forma organizada e sistemática;
- O compromisso de cumprir as obrigações decorrentes do sistema de qualidade aprovado;
- O compromisso de manter o sistema de qualidade aprovado adequado e eficaz;
- A documentação técnica relativa ao “tipo” aprovado, quando aplicável;
- Declaração de que os produtos estão conformes com o “tipo” aprovado(Certificado CE de Tipo) e satisfazem os respectivos requisitos, quando aplicáveis;
- O compromisso de tomar as medidas necessárias para assegurar que o processo de fabrico garante a conformidade dos dispositivos com o “tipo” tal como descrito no “Certificado CE de Tipo” e com os respectivos requisitos, quando aplicável.

- c) No caso dos procedimentos que têm por base o Exame CE de tipo, deverá adicionalmente constar:
- A documentação técnica relativa à concepção, fabrico e desempenho;
 - Amostras representativas da produção.
- d) No caso dos procedimentos que têm por base a Verificação CE, deverá adicionalmente constar:
- A documentação técnica relativa à concepção, fabrico e desempenho;
 - Compromisso de que toma as medidas necessárias para garantir que o processo de fabrico assegura a conformidade do dispositivo com os requisitos aplicáveis;
 - Apresentar o produto em forma de lotes homogéneos, quando utiliza a metodologia relativa à “Verificação Estatística” e compromisso de tomar todas as medidas para garantir que o processo de fabrico assegura a homogeneidade de cada lote produzido.
- e) No caso dos dispositivos de alto risco em que o procedimento inclui o Exame CE de Concepção, deverá adicionalmente constar:
- A documentação técnica relativa ao dossiê de concepção;
 - No caso de dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, para autodiagnóstico (diferentes dos previstos no anexo II) o fabricante deverá enviar os relatórios de ensaio, incluindo, se aplicável, os resultados efectuados por leigos, dados que comprovem a adequação do dispositivo à sua finalidade em termos de autodiagnóstico e os dados fornecidos no rótulo e instruções de utilização.

16.9.8. AVALIAÇÃO DOS DISPOSITIVOS DE BAIXO RISCO

16.9.8.1. Para os dispositivos de baixo risco

A avaliação da conformidade, com vista à aposição da marcação CE, é efectuada apenas sob a responsabilidade do fabricante, devendo este para isso efectuar o procedimento relativo à Declaração CE de Conformidade, de acordo com a directiva aplicável. Deverá proceder a registo junto da Autoridade Competente.

O fabricante assegura e declara que os produtos estão conformes com a documentação técnica e cumprem os requisitos que lhe são aplicáveis, resultantes da aplicação da directiva correspondente, através de:

- Elaboração de documentação técnica que demonstra a conformidade dos dispositivos com os requisitos legais;
- Declaração de que os dispositivos estão conformes com os requisitos essenciais da directiva aplicável, incluindo os que dizem respeito às informações constantes da rotulagem e do folheto de instruções;
- Declaração de que mantém um sistema de análise de riscos.

16.9.9. AVALIAÇÃO DOS DISPOSITIVOS DESTINADOS A FINS MEDICINAIS ESPECÍFICOS

Para os dispositivos destinados a fins medicinais específicos, a avaliação da conformidade é efectuada pelo fabricante, que elabora a Declaração de Conformidade. A estes dispositivos não é aposta a marcação CE. Deverá proceder a registo junto da Autoridade Competente.

16.9.9.1. Para os dispositivos médicos feitos por medida, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações:

- Informação relativa à identificação do fabricante;
- Declaração afirmando que o dispositivo se destina a ser utilizado num doente determinado e sua identificação;
- Identificação do médico ou do técnico prescriptor;
- Eventualmente a identificação da instituição médica.
- Características específicas do dispositivo, conforme a prescrição;
- Declaração confirmando a conformidade dos dispositivos com os requisitos essenciais;
- Justificação para o não cumprimento de alguns requisitos;
- Dossiê técnico com documentação relativa à concepção, fabrico e adequação do dispositivo;
- Demonstração da conformidade do processo de fabrico com a documentação técnica.

16.9.9.2. Para os dispositivos médicos para Investigação Clínica, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações:

- Identificação do dispositivo;
- Plano de investigação, compreendendo, designadamente, o objectivo, a justificação científica, técnica ou médica, o alcance e o número de dispositivo em questão;
- O parecer da Comissão de Ética para a Saúde;
- Identificação do médico ou técnico autorizado;
- Identificação da instituição responsável pelas investigações;
- Local em que se efectuam as investigações, bem como as respectivas datas de início e duração previsível;
- Declaração confirmando que o dispositivo está conforme com os requisitos essenciais, exceptuando os aspectos que são objecto das investigações e que, quanto a estes últimos, foram tomadas todas as precauções para proteger a saúde e segurança do doente;
- Dossiê técnico com documentação relativa a:
 - Descrição geral do dispositivo;
 - Desenhos de concepção e descrições dos métodos de fabrico, detalhadamente explicadas e justificadas para a necessária compreensão;
 - Resultados da análise de riscos;
 - Lista das normas harmonizadas ou das soluções técnicas alternativas;
 - Os resultados dos ensaios, dos cálculos de concepção, entre outros;
 - Demonstração da conformidade do processo de fabrico com a documentação técnica.

16.9.9.3. Para os dispositivos para avaliação do comportamento funcional, a Declaração CE de Conformidade deverá incluir as seguintes informações:

- Identificação do dispositivo;
- Plano de avaliação que inclua o objectivo, a motivação científica, técnica ou clínica, assim como o alcance da avaliação e o número de dispositivos envolvidos;
- Lista de laboratórios e outras instituições que participem no estudo;
- Data de início e duração previsível;
- Declaração que garanta a conformidade do dispositivo com os requisitos essenciais aplicáveis, exceptuando os aspectos que são objecto de avaliação e que, quanto a estes últimos, foram tomadas todas as precauções de segurança dos doentes, dos utilizadores e de quaisquer outras pessoas;
- Dossiê técnico com documentação relativa à concepção, fabrico e comportamento funcional;

- Demonstração da conformidade do processo de fabrico com documentação técnica.
- Para os dispositivos de autodiagnóstico, indicação do local e do número de leigos envolvidos;

16.9.9.4. PROCEDIMENTO PARTICULAR PARA OS SISTEMAS E CONJUNTOS DE DISPOSITIVOS PARA INTERVENÇÕES (DIRECTIVA 93/42/CEE)

Qualquer pessoa que monte sistemas e conjuntos de dispositivos com marcação CE, em conformidade com o fim a que foi destinado pelo fabricante e nos limites previstos para a sua utilização, deve elaborar uma Declaração de Conformidade.

A Declaração de Conformidade deverá incluir:

- A demonstração da verificação da compatibilidade recíproca dos dispositivos em conformidade com as instruções do fabricante, assim como da respectiva montagem;
- A demonstração de que a embalagem do sistema ou conjunto para intervenções foi efectuada de acordo com os requisitos, nomeadamente com os que dizem respeito às informações a prestar aos utilizadores;
- A demonstração de que todas as actividades efectuadas foram submetidas aos métodos de inspecção e controlo adequados.

Este procedimento aplica-se apenas aos sistemas e conjuntos constituídos por dispositivos com marcação CE, cuja combinação é compatível tendo em vista a finalidade inicial prevista pelo fabricante. O sistema ou conjunto não ostentará uma marcação CE adicional.

Quando não forem verificadas estas condições, deverá proceder-se conforme os procedimentos de avaliação da conformidade referidos do presente capítulo.

Se os sistemas e conjuntos forem colocados no mercado no estado estéril, deverá ser efectuado o procedimento de avaliação da conformidade relativo ao sistema da garantia da qualidade da produção no que diz respeito aos aspectos relacionados com a obtenção e a manutenção da esterilidade.

16.10. PAPEL DO FABRICANTE

De acordo com as directivas dos dispositivos médicos, "o fabricante é uma pessoa singular ou colectiva responsável pela concepção, fabrico, acondicionamento e rotulagem de um dispositivo com vista à sua colocação no mercado sob o seu próprio nome, independentemente de as referidas operações serem efectuadas por essa pessoa ou por terceiros por sua conta".

As responsabilidades do fabricante também se aplicam à pessoa singular ou colectiva que monta, acondiciona, executa, renova e/ou rotula um ou vários produtos pré-fabricados e/ou lhes atribui um finalidade diferente da que inicialmente lhes foi atribuída pelo fabricante, com vista à sua colocação no mercado em seu próprio nome.

Conforme a definição, o fabricante pode subcontratar todas as operações relativas às diferentes fases que precedem a colocação do dispositivo no mercado, mantendo-se, no entanto, responsável pelo controlo do dispositivo e por toda a informação necessária para demonstrar a conformidade dos dispositivos com os requisitos da directiva aplicável.

O fabricante pode designar uma entidade natural ou legal para agir em seu nome como representante autorizado, o Mandatário, o qual deve estar estabelecido na Comunidade.

O representante autorizado deve ser explicitamente designado pelo fabricante e pode ser intervencionado pelas autoridades competentes de um determinado Estado membro, em substituição do fabricante, no que se refere às obrigações deste.

O fabricante continua a ser responsável pelas acções levadas a efeito pelo seu representante autorizado.

Qualquer pessoa singular ou colectiva que ponha em serviço um dispositivo que foi fabricado para uso próprio assume as responsabilidades do fabricante, devendo assegurar que o produto cumpre os requisitos da directiva e que foram implementados os respectivos procedimentos de avaliação da conformidade.

De acordo com as directivas dos dispositivos médicos, não é exigido ao fabricante que esteja sediado na Comunidade Europeia; contudo, as suas responsabilidades são as mesmas, quer esteja sediado num país terceiro ou num Estado membro.

16.10.1. RESPONSABILIDADES DO FABRICANTE

a) Antes da colocação no mercado:

- Identificação do dispositivo e demonstração da sua conformidade com a definição e estatuto legal que lhe atribui.
- Classificação do dispositivo de acordo com a classe de risco em que se inclui.
- Concepção e fabrico do dispositivo com o objectivo de o colocar, em seu próprio nome, no mercado comunitário.
- O fabricante pode utilizar produtos acabados, partes pré-fabricadas ou componentes, ou pode subcontratar estas actividades. Deve no entanto ter controlo total e a competência necessária para ser totalmente responsável pelo produto.
- Obrigação de assegurar que os dispositivos que coloca no mercado comunitário em seu próprio nome são concebidos e fabricados de acordo com os requisitos essenciais definidos na directiva aplicável e que são sujeitos aos procedimentos de avaliação da conformidade adequados.
- Utilizar as normas harmonizadas como instrumento para demonstrar o cumprimento dos requisitos aplicáveis.
- Nas situações em que a avaliação da conformidade requer a intervenção de uma terceira parte, solicitar esta avaliação a um Organismo Notificado.
- Efectuar a avaliação da conformidade, implementando os procedimentos de avaliação da conformidade, nas situações em que não é necessária a intervenção de um Organismo Notificado.
- Elaborar a documentação técnica relativa a cada um dos procedimentos de avaliação da conformidade.
- Elaborar a Declaração CE de Conformidade relativa aos dispositivos que coloca no mercado comunitário.
- Proceder à aposição da marcação CE nos dispositivos conformes, após a realização dos procedimentos de avaliação da conformidade aplicáveis.
- Nos casos em que há a intervenção de um organismo notificado, afixar o número de identificação desse organismo a seguir à marcação CE.

b) Após a colocação no mercado:

- Disponibilizar toda a informação necessária à Autoridade Competente, de acordo com os requisitos das directivas, para as actividades de vigilância e fiscalização do mercado.
- Efectuar, junto da Autoridade Competente, o registo dos dispositivos que coloca no mercado nacional, conforme o definido em cada uma das directivas.

- Nos casos em que o dispositivo inclui como parte integrante uma substância que quando utilizada separadamente, seja susceptível de ser considerada como um constituinte dum medicamento ou como um medicamento derivado do sangue ou do plasma humano, o fabricante deverá, para cada lote fabricado, informar o organismo notificado envolvido na avaliação do dispositivo, da validação deste lote, enviando o certificado oficial de validação do lote de substância utilizada nesse dispositivo. O certificado deverá ser emitido por um laboratório designado para o efeito por um Estado membro nos termos do n.º 3 do art.º 4.º da Directiva 89/381/CEE.

16.11. PAPEL DA AUTORIDADE COMPETENTE

A Autoridade Competente é uma autoridade nacional que actua em nome do seu governo, a fim de assegurar que as directivas dos dispositivos médicos são implementadas no seu país.

Tem como objectivo principal assegurar que os dispositivos médicos satisfazem os requisitos legais, não comprometendo a saúde e segurança dos doentes, dos utilizadores e de terceiros.

Às Autoridades Competentes é atribuído um conjunto de responsabilidades, de forma a darem cumprimento ao objectivo para que foram mandatadas.

16.11.1. RESPONSABILIDADES DA AUTORIDADE COMPETENTE

- Participação na elaboração e na revisão das directivas em representação do governo do seu país.
- Participação nos grupos de trabalho do Conselho e da Comissão Europeia e da União Europeia.
- Participação em grupos de trabalho nacionais no âmbito do Sistema Nacional de Saúde.
- Colaboração com as outras Autoridades Competentes e com a Comissão para a implementação dos requisitos definidos nas directivas.
- Fornecer informação sobre a aplicação da legislação nacional aos agentes económicos, aos profissionais de saúde e aos utilizadores.
- Nomear e supervisionar a actividade dos organismos notificados.
- Propor a retirada da notificação aos organismos notificados que deixaram de preencher os requisitos ou de cumprir com as obrigações para que foram notificados.
- Arbitrar em situações de conflito, entre o organismo notificado e o fabricante, relativamente à classificação do dispositivo. Este conflito pode existir quer na inclusão de determinado produto na definição, no âmbito de qualquer uma das directivas, quer ainda no que diz respeito à classe a atribuir tendo em conta o risco.
- Elaborar orientações sobre os procedimentos de avaliação da conformidade para os organismos notificados.
- Manter organizada a informação fornecida pelos organismos notificados relativamente aos certificados emitidos ou recusados, suspensos e retirados de todos os dispositivos para os quais foram chamados a intervir.
- Disponibilizar a informação referida no ponto anterior aos outros Estados membros e à Comissão.
- Proceder à fiscalização do mercado, verificando o cumprimento dos requisitos legais pelos agentes económicos, nomeadamente no que diz respeito à marcação CE, às informações constantes da rotulagem e das instruções de utilização e dos aspectos relacionados com a qualidade dos dispositivos.
- Proceder à inspecção dos fabricantes nacionais dos dispositivos para cuja avaliação da conformidade não intervém um organismo notificado.
- Proceder à inspecção dos fabricantes nacionais para os outros dispositivos em colaboração com o organismo notificado.

- Criar e implementar o sistema de vigilância, assegurando que os incidentes adversos ocorridos com o uso dos dispositivos são reportados em tempo adequado e que são centralmente registados e avaliados.
- Proceder à suspensão ou retirada do mercado dos dispositivos não conformes que podem pôr em risco a saúde e segurança dos doentes, por acção da cláusula de salvaguarda.
- Prestar informação aos outros Estados membros e à Comissão sobre as medidas referidas no ponto anterior.
- Proceder ao registo e avaliação das notificações dos fabricantes relativamente aos dispositivos para investigação clínica (Directivas 90/385/CEE e 93/42/CEE) e para avaliação do comportamento funcional (Directiva 98/79/CE).
- Autorizar o início das investigações clínicas no prazo inferior a 60 dias após a notificação pelo fabricante para os dispositivos implantáveis activos (Directiva 90/385/CEE) e para os dispositivos de classe III, dispositivos implantáveis e dispositivos invasivos a longo prazo da classe IIa e IIb (Directiva 93/42/CEE).
- Proceder ao registo e avaliação das notificações relativas aos dispositivos de classe I, dispositivos feitos por medida e sistemas e conjuntos para intervenções (Directiva 93/42/CEE) e para todos os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* não referidos no anexo II, listas A e B, ou utilizados em autodiagnóstico (Directiva 98/79/CE), produzidos por fabricante sedeado no seu país.
- Disponibilizar a informação referida nos pontos anteriores aos outros Estados membros.
- Proceder ao registo dos dispositivos de médio e alto risco, colocados no mercado nacional, oriundos de qualquer Estado membro.
- Colaborar com as autoridades competentes dos outros Estados membros e com a Comissão, na criação de uma base de dados europeia acessível a todas as autoridades competentes, para lhes permitir levar a cabo, de uma forma bem informada, as suas tarefas relacionadas com o cumprimento dos requisitos das directivas.

16.12. PAPEL DO ORGANISMO NOTIFICADO

Os organismos notificados são as entidades responsáveis pela execução das tarefas relativas aos procedimentos de avaliação da conformidade referidas nas directivas dos dispositivos médicos, quando é exigida a intervenção de uma terceira parte. Prestam serviço aos fabricantes numa área de interesse público.

Os Estados membros são responsáveis pela sua notificação. A escolha dos organismos notificados é feita de entre os organismos que se situam debaixo da jurisdição do Estado membro e que cumprem com os requisitos das directivas.

A notificação consiste no acto de informar a Comissão e os restantes Estados membros de que um organismo que preenche os requisitos foi designado para efectuar os procedimentos de avaliação da conformidade de acordo com uma ou várias directivas.

Um organismo notificado pode ser notificado apenas para efectuar algum ou alguns dos procedimentos de avaliação e também para todos ou determinados tipos de dispositivos.

A Comissão atribui-lhe um número de identificação e publica-o no Jornal Oficial da União Europeia.

Para ser notificado, o organismo tem de demonstrar competência técnica, capacidade para efectuar as tarefas para que foi nomeado, independência, imparcialidade e integridade.

16.12.1. RESPONSABILIDADES DO ORGANISMO NOTIFICADO

- A principal tarefa é a de efectuar os procedimentos de avaliação da conformidade, tendo em vista a autorização da aposição da marcação CE.
- Após avaliação, são responsáveis pela emissão ou recusa dos certificados CE de Conformidade. Os certificados deverão ter uma validade que não ultrapasse os 5 anos.
- Os organismos notificados devem proceder a inspecção periódica dos procedimentos em que estão envolvidos, podendo essa inspecção ocasionar a suspensão ou retirada do Certificado CE de Conformidade.
- São responsáveis pelas tarefas relativas aos pedidos de renovação dos certificados.
- Após a avaliação dos pedidos referidos no ponto anterior os organismos notificados são responsáveis pela renovação, suspensão ou retirada do certificado.
- Devem colocar à disposição da autoridade notificadora, das autoridades competentes responsáveis pela fiscalização e vigilância do mercado e dos outros organismos notificados toda a informação relevante, relativa aos procedimentos em que são chamados a intervir.
- Devem informar a Autoridade Competente nacional sobre todos os certificados emitidos ou recusados, suspensos ou retirados.
- Quando um dispositivo é retirado do mercado por utilização da cláusula de salvaguarda, o organismo notificado que interveio na avaliação da conformidade deve fornecer à Autoridade Competente nacional e à Comissão Europeia a informação relevante.

II – BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO

DISPOSITIVOS MÉDICOS

(Perspectiva do Distribuidor)

16.13. AQUISIÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Na aquisição dos dispositivos médicos deverão ser considerados os seguintes requisitos, reflexo da sua conformidade com a legislação aplicável:

- Os dispositivos médicos devem ter marcação CE indelével, acompanhada (produtos de classe IIa, IIb e III) ou não (produtos de classe I) pelo código referente ao Organismo Notificado responsável pela avaliação da conformidade.
- Os dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* devem ter marcação CE indelével, acompanhada (Dispositivos abrangidos pelo Anexo II - lista A e B e Dispositivos para autodiagnóstico) ou não (os outros dispositivos) pelo código referente ao Organismo Notificado responsável pela avaliação da conformidade.
- Declaração CE de Conformidade emitida pelo fabricante ou Certificado CE de Conformidade emitido pelo Organismo Notificado responsável pela avaliação da conformidade do dispositivo, deverão estar disponíveis para consulta pelas autoridades competentes, ou fazerem parte da documentação que acompanha a proposta naqueles casos em que a aquisição se processa por concurso público.

Os dispositivos devem ter rotulagem e folheto informativo redigidos em língua portuguesa, de forma legível e indelével, sem prejuízo de poderem também ser redigidos noutras línguas.

A conformidade dos dispositivos médicos é suportada pelos Certificados CE de Conformidade emitidos pelo Organismo Notificado e pelas Declarações de Conformidade elaboradas pelo fabricante, os quais fazem parte da

documentação que deverá ser apresentada no âmbito de um concurso público. Consoante o tipo de dispositivo e a classe de risco assim o(s) tipo(s) de documentos que deverão ser tomados em consideração, a fim de garantir o pleno suporte documental.

Dispositivos abrangidos pelo Decreto-Lei nº 273/95

Classe I - Declaração de Conformidade

Classe I estéril ou com funções de medição - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Conformidade.

Classe IIa - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Conformidade.

Classe IIb - Certificado CE de Conformidade.

Classe III - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Exame de Concepção + Certificado CE de Conformidade.

Dispositivos abrangidos pelo Decreto-Lei nº 189/2000

Dispositivos abrangidos pelo Anexo II - lista A - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Exame de Concepção + Certificado CE de Conformidade.

Dispositivos abrangidos pelo Anexo II - lista B - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Conformidade.

Dispositivos para autodiagnóstico - Declaração de Conformidade + Certificado CE de Exame de Concepção + Certificado CE de Conformidade.

Dispositivos não referidos nos dois pontos anteriores - Declaração de Conformidade.

Por não haver uniformidade ao nível dos diferentes organismos notificados no que diz respeito ao conteúdo dos textos dos certificados, pode o mesmo variar substancialmente entre os diferentes Organismos Notificados.

Como regra, dever-se-á ter sempre em consideração que quem adquire dispositivos médicos necessitará que os produtos a adquirir se encontrem suficientemente suportados quanto à sua marcação CE (ex: um Certificado CE de Conformidade pode não fazer referência aos códigos de produto abrangidos, pelo que tal informação deverá ser complementada pela Declaração de Conformidade dos mesmos).

As informações fornecidas pelo fabricante e veiculadas pela rotulagem e folheto devem estar conformes com o estabelecido no ponto 13 Anexo I do Decreto-Lei nº 30/2003 de 14 de Fevereiro. Estas informações poderão, sempre que adequado, ser apresentadas sob a forma de símbolos, os quais devem estar em conformidade com as Normas Europeias Harmonizadas, ou devem ser descritos na documentação que acompanha o dispositivo.

A EN 980, "Símbolos Gráficos utilizados para Rotulagem de Dispositivos Médicos", é exemplo de uma Norma Harmonizada, aplicável neste caso aos Dispositivos Médicos.

Compete, em última análise, ao responsável dos Assuntos Regulamentares locais, comprometer-se com a aprovação da embalagem (tradução e adequabilidade dos símbolos utilizados), Instruções de Uso (tradução e adequabilidade dos símbolos utilizados) no estrito cumprimento da legislação em vigor.

A aquisição de dispositivos médicos poderá efectuar-se por concurso público por negociação, concurso limitado sem apresentação de candidaturas, sem publicação prévia de anúncio, consultas prévias e por ajustes directos (dependendo dos valores envolvidos). Aconselha-se a consulta do Decreto-Lei 197/99 de 8 de Junho.

Aconselha-se também a consulta do site do INFARMED, www.infarmed.pt, para complemento da informação.

16.14. VIGILÂNCIA

Entende-se por evento ou acontecimento adverso qualquer ocorrência adversa indesejável que seja susceptível de causar a morte ou deterioração do estado de saúde ou ainda algum risco para saúde do doente, do utilizador ou da saúde pública (ou ainda outra que a experiência demonstre dever ser notificada) e em que não existe necessariamente um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e a utilização do dispositivo médico.

A notificação de eventos adversos e a sua análise permitem introduzir constantemente melhorias ao nível da saúde e segurança dos doentes e utilizadores. Estas informações permitem reduzir a probabilidade de ocorrência dos eventos adversos e prevenir a repetição dos mesmos, ou diminuir as consequências dessa repetição.

A criação do Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos, através da Portaria n.º 196/2004, de 1 de Março, vem regulamentar a comunicação de eventos adversos.

A recolha de produtos que se considerem como deficientes, quer por defeitos de fabrico que comprometem o seu desempenho, quer ainda por defeitos ao nível da rotulagem/embalagem ou das instruções de utilização, será da responsabilidade da empresa responsável pela colocação no mercado.

A referida recolha deve ser comunicada ao departamento de vigilância de produtos de saúde do INFARMED (DGREE/VPS).

16.14.1. SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO

Os sistemas de notificação estão integrados nas actividades de monitorização pós-comercialização de um dispositivo efectuadas por um fabricante, sendo a isso especialmente obrigados os fabricantes de dispositivos cuja avaliação da conformidade tenha seguido o disposto nos Anexos II, IV ou V das Directivas de dispositivo médicos.

Sempre que uma empresa responsável pela colocação de dispositivos médicos no território nacional tenha conhecimento de um incidente ou quase incidente que envolva produtos que comercializa, é da sua responsabilidade comunicá-lo imediatamente ao referido departamento na forma de um relatório inicial.

16.14.1.1. Comunicação de um evento adverso

A comunicação do evento adverso à Autoridade Competente (AC) não implica que o fabricante admita que existe uma relação causal entre o evento e o dispositivo.

Como princípio geral do sistema de vigilância, deve manter-se uma predisposição para notificar, especialmente importante nos casos que ofereçam dúvida.

Os casos em que o responsável pela colocação no mercado considere não cumprirem os critérios estabelecidos para a integração no sistema de vigilância, deverão ser arquivados pelo mesmo, contendo, no entanto, uma justificação escrita para a decisão tomada.

Todo e qualquer evento que cumpra com os critérios descritos em seguida deverá ser notificado à respectiva AC:

- 1 – O fabricante toma conhecimento de que ocorreu um evento adverso em que se suspeita do envolvimento do seu dispositivo.

Exemplos de alguns destes eventos:

- a) Mau funcionamento ou deterioração das características ou do desempenho. Ex: revisão prematura de um implante ortopédico devido a desgaste, embora não tenha sido ainda detectada qualquer causa;
- b) Concepção ou fabrico deficiente. Ex: uma bomba perfusora debitou uma dose errada devido à incompatibilidade da mesma com o kit de infusão utilizado (recomendado pelo fabricante);
- c) Imprecisão na rotulagem, instruções de uso ou materiais promocionais. Ex: apesar dos riscos evidentes de transmissão da doença de Creutzfeldt-Jacob, as instruções para limpeza de dispositivos reutilizáveis que o fabricante fornece não são suficientemente detalhadas;
- d) Risco para a saúde pública. Ex: foram encontradas partículas de vidro numa embalagem de lentes de contacto, antes da colocação das mesmas. Neste caso, o evento deverá ser considerado como um quase-incidente (não ocorreu devido a intervenção atempada);

2 – O dispositivo está relacionado de forma provavelmente causal com o evento.

O fabricante deverá ter em consideração:

- a) A opinião do profissional de saúde, baseada na informação disponível;
- b) Informação proveniente de eventos prévios e similares;
- c) Outra informação detida pelo fabricante.

3 – O evento levou a um dos seguintes resultados:

- a) Morte do doente, utilizador ou outra pessoa;
- b) Deterioração grave do estado de saúde do doente, utilizador ou outra pessoa. Por deterioração grave do estado de saúde entende-se:
 - doença ou dano que envolva risco de morte;
 - incapacidade permanente de efectuar uma determinada função orgânica ou dano permanente de uma estrutura corporal;
 - condição que necessita de intervenção cirúrgica ou médica, de forma a prevenir uma incapacidade funcional permanente ou um dano estrutural permanente;
- c) não se verificou morte ou dano grave mas, caso o evento se repita, tal pode acontecer.

16.14.1.2. Uso indevido

A comunicação de eventos adversos envolvendo o uso indevido não se encontra harmonizada, dependendo dos requerimentos da AC. Em Portugal, a notificação destes eventos é recomendada, de forma a poder efectuar de forma centralizada uma avaliação da situação referida e, eventualmente, propor ou efectuar medidas preventivas e/ou correctivas para o efeito.

Os relatórios de eventos adversos potencialmente associados ao reprocessamento e à reutilização de dispositivos correctamente rotulados como de uso único, assim como os derivados da utilização *off label*, devem ser tratados como relatórios de uso indevido.

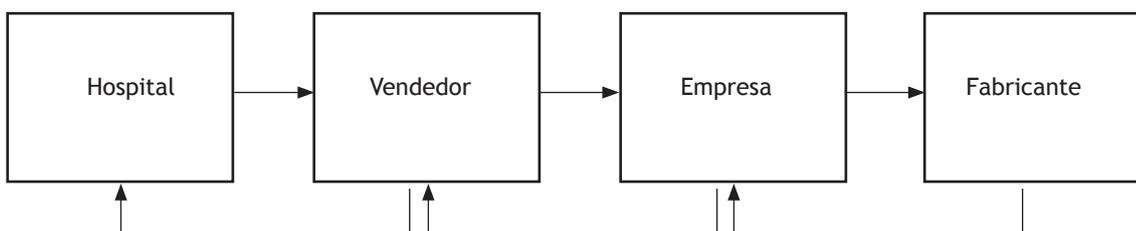
16.14.1.3. Fonte

O evento adverso pode ser comunicado ao responsável pela colocação no mercado por qualquer pessoa que tenha tido conhecimento em primeira mão do ocorrido, quer se trate de um vendedor, de um profissional de saúde ou de qualquer outro utilizador do dispositivo.

16.14.1.4. Gestão dos eventos adversos por parte dos distribuidores e fabricantes

Independentemente de se tratar duma empresa de âmbito nacional ou multinacional, e ainda do facto de a mesma ser fabricante ou meramente distribuidor, aconselha-se que as mesmas adoptem um sistema de gestão dos eventos adversos, por forma a garantir que os mesmos são notificados/investigados dentro dos parâmetros de qualidade exigíveis e de acordo com a legislação aplicável.

A informação sobre um evento adverso tem, na grande maioria das vezes, origem no cliente, sendo comunicada em primeiro lugar ao vendedor, devendo seguir os passos descritos no fluxograma seguinte até voltar novamente ao cliente:



Desta forma assegura-se que a reclamação comunicada por um utilizador será sempre analisada pelo fabricante do produto em causa, e que as conclusões dessa análise sofrem o caminho inverso na cadeia de comunicação e são disponibilizadas ao utilizador.

16.14.1.4.1. Acesso ao dispositivo suspeito de estar relacionado com o evento adverso

A empresa responsável pela colocação do produto no mercado deverá envidar todos os esforços no sentido de obter o dispositivo relacionado com o evento adverso, a fim de que o mesmo possa ser devidamente analisado.

O fabricante pode consultar o utilizador do dispositivo (mediante autorização deste) antes do relatório inicial ser enviado para a AC. Deve, sempre que possível, requerer acesso ao dispositivo em causa, com o objectivo de efectuar análises. No entanto, e caso a sua avaliação inicial (ou processos de limpeza ou descontaminação do mesmo) possa introduzir alterações apreciáveis no dispositivo, deverá informar a AC antes da intervenção.

Em todo o caso, aconselha-se o seguimento das normas de precaução para contaminação biológica, quando se manipulem dispositivos médicos suspeitos de terem estado em contacto com fluidos biológicos, particularmente no que diz respeito ao acondicionamento e transporte dos mesmos.

16.14.1.4.2. Notificação à Autoridade Competente

A comunicação de eventos adversos à Autoridade Competente deverá ser executada em formulários próprios e dentro dos prazos a seguir discriminados, os quais dependem da gravidade do evento adverso:

<i>Tipo de Incidente</i>	<i>Tipo de Relatório</i>	
	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
Morte ou risco elevado	5 dias	10 dias após conclusão
Restantes casos	30 dias	10 dias após conclusão

Os prazos indicados são considerados a partir da data em que a empresa tem conhecimento do evento adverso (independentemente da forma como essa comunicação chega à empresa) contabilizando-se em dias úteis.

O relatório deve evidenciar de forma clara a data na qual a empresa foi informada do acidente.

O relatório final deve ser submetido num prazo de 10 dias, após a conclusão da investigação desencadeada. A referida investigação não tem um prazo previsto, dado que este depende muito do dispositivo em causa, bem como do evento em análise.

Links

Relatório Inicial

http://www.infarmed.pt/pt/vigilancia/prod_saude/dispositivos_medicos/fabricantes_responsaveis/ficheiros/Modelo_relac_inic_DM3.doc

Relatório Final

http://www.infarmed.pt/pt/vigilancia/prod_saude/dispositivos_medicos/fabricantes_responsaveis/ficheiros/Modelo_relac_final_DM3.doc

16.14.2. RECOLHA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

A recolha de dispositivos médicos pode ter origem na Autoridade Competente Nacional ou pode ser um Procedimento Voluntário de Recolha, cuja iniciativa é da empresa responsável pela colocação do produto no mercado.

16.14.2.1. Gestão dos processos de recolha por parte dos distribuidores e fabricantes

Uma vez que um procedimento de recolha envolve uma grande parte de departamentos de uma empresa (Ex. logística, *marketing*, vendas, financeiro, etc.) sugere-se a criação de um Comité de Recolha, o qual será informado de todos os passos, desde a abertura do processo até ao encerramento do mesmo.

A fim de facilitar a execução de todas as tarefas que um processo de recolha envolve, e com o objectivo de controlar a execução das mesmas, sugere-se a criação de uma lista de verificação conforme o exemplo anexo:

Lista de verificação do Processo de Recolha

Recolha nº: _____

Acção	Data	Rubrica
Abertura do Processo de Recolha		
Listagem de produtos afectados		
Verificação/quarentena de existências em armazém		
Listagem de clientes abrangidos		
Envio de carta de recolha ao cliente		
Recolha de produto no cliente		
Recepção dos produtos recolhidos		
Devolução ao fabricante ou destruição local		
Informação à Autoridade Competente (relatório de reconciliação)		
Nota de crédito		
Fecho do Processo de Recolha		

Juntamente com a recolha de produtos deve ser entregue aos serviços afectados uma nota explicativa sobre os motivos que levaram à referida recolha, indicando, se for caso disso, quais as medidas correctivas implementadas ao nível do fabrico.

A Autoridade Competente deverá ser informada do Processo de Recolha levado a cabo, para o que se sugere a utilização de formulário próprio, cujo *link* se apresenta em seguida:

www.infarmed.pt/pt/vigilancia/prod_saude/dispositivos_medicos/fabricantes_responsaveis/ficheiros/Recall_Report_format.doc

Após a acção de recolha, será elaborado o relatório de reconciliação, o qual contemplará, no mínimo, os seguintes elementos:

Nome do cliente/instituição						
Catálogo#						
Lote#						
Recebidas do fabricante						
Colocadas em quarentena						
Fornecidas a hospitais						
Recolhidas						
Usadas						

Destes elementos deverá ser dado conhecimento ao departamento de vigilância de produtos de saúde, bem como do destino a dar às unidades recolhidas.

O relatório de recolha e a respectiva nota informativa deverão ser submetidos ao DGREE/VPS até dois dias antes da data proposta pela empresa para a referida acção.

Legislação nacional aplicável

- Portaria n.º 196/2004, de 1 de Março.
- Decreto-Lei n.º 273/95 de 23 de Outubro, com a redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro.

16.14.3. NOTIFICAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

De acordo com o previsto no Artigo 8º -C do Decreto-Lei n.º 30/2003 de 14 de Fevereiro, qualquer fabricante com domicílio ou sede em Portugal que coloque dispositivos pertencentes à classe I no mercado em seu próprio nome ou que ponha em serviço dispositivos feitos por medida, deve notificar a AC.

A entrada em serviço no território nacional de dispositivos das classes IIb e III deve ser igualmente comunicada à AC pelo seu fabricante.

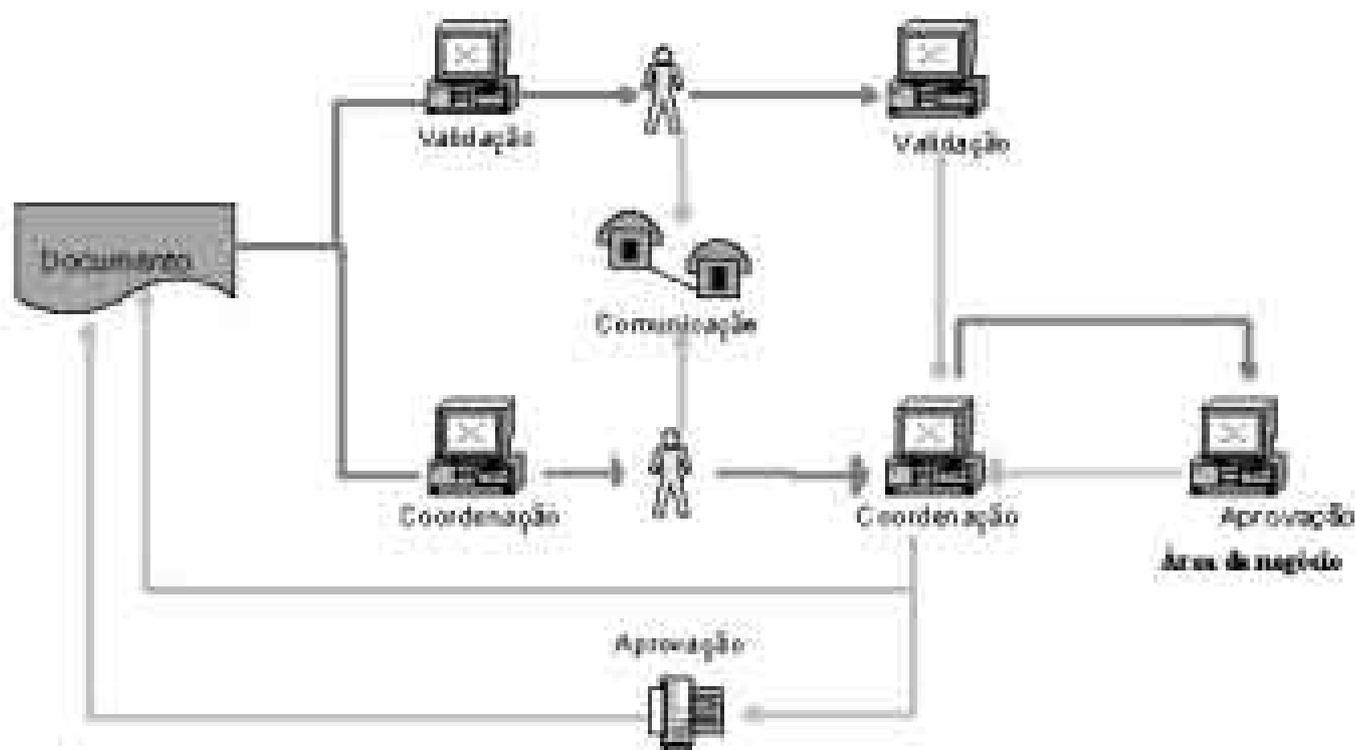
Finalmente, os distribuidores de dispositivos médicos que operem no mercado nacional deverão notificar a AC, utilizando para o efeito os formulários electrónicos disponíveis em http://www.infarmed.pt/pt/formularios/prod_saude/distribuidores.html

16.14.4. O PAPEL DO FACR NA COORDENAÇÃO DA TRADUÇÃO E APROVAÇÃO DE TEXTOS

O Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares desempenha um papel fundamental no estabelecimento de um processo de revisão/aprovação da tradução de textos correspondentes a Rotulagem, Instruções de Uso, Material Promocional, etc.

Compete-lhe, por um lado, assegurar que a tradução traduz fielmente os conceitos originais, e por outro lado, deverá verificar se os textos em questão contemplam toda a informação e símbolos exigidos pela legislação respectiva.

Apresenta-se em seguida um exemplo de um fluxograma de um processo de tradução:



16.14.5. BOAS PRÁTICAS DE ARMAZENAGEM

Na ausência de legislação específica aplicável ao sector dos Produtos de Saúde, e pela semelhança quanto às condições de armazenagem e normas de distribuição dos mesmos, recomenda-se vivamente o seguimento das Boas Práticas de Armazenagem de Medicamentos.

Bibliografia

Comunicação da Comissão ao Conselho e ao Parlamento Europeu sobre dispositivos médicos, COM (2003) 386 final, 2-07-2003.

Report on the functioning of the Medical Devices Directive 93/42/EC of 14 June 1993, MDEG, 5 de Junho de 2002.

Directiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho de 1990, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos dispositivos médicos implantáveis activos, JO L 189 de 20 de Julho de 1990.

Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, relativa a dispositivos médicos, JO L 169 de 12 de Julho de 1993 e JO L 331 de 7 de Dezembro de 1998.

Directiva 98/79/CE do Parlamento e do Conselho, de 27 de Outubro de 1998, relativa a dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, JO L 331 de 7 de Dezembro de 1998.

Directiva 2000/70/CE do Conselho, de 16 de Novembro de 2000, JO L 313 de 13 de Dezembro de 2000, com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 2001/104/CE de 7 de Dezembro de 2001, JO L 6 de 10 de Janeiro de 2002.

Guidelines relating to the demarcation between Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices, Directive 93/42/EEC on medical devices, and Directive 65/65/EEC relating to medicinal products and related directives, MEDDEV 2.1/3- rev.5.1, 3/98.

Guidelines for the classification on medical devices, MEDDEV 2.4/1- rev.8, 7/2001.

Guidelines on a medical devices vigilance system, MEDDEV 2.12/1- rev.3,3/98.

Guidelines relating to the Application of the Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices, the Council Directive 93/42/EEC on medical devices, MEDDEV 2.1/3- rev.2, 7/2001.

Resolução do Conselho, de 7 de Maio de 19095, relativa a uma Nova Abordagem em matéria de harmonização e de normalização, JO C 136 de 4 de Junho de 1985.

Decisão do Conselho, de 22 de Julho de 1993, relativa aos módulos referentes às diversas fases dos procedimentos de avaliação de conformidade e às regras de aposição e de utilização da marcação CE de conformidade, destinados a ser utilizados nas directivas de harmonização técnica, JO L 220 de 30 de Agosto de 1993.

Guide to the implementation of directives based on the New Approach and Global Approach, European Commission, 2000.

Capítulo 17

Qualidade Regulamentar e Conclusões



17. QUALIDADE REGULAMENTAR E CONCLUSÕES

FERNANDA ALEIXO

Qualidade é, por definição, aquilo que caracteriza uma pessoa ou coisa e que a distingue das outras; é um modo de ser, um atributo, um predicado, uma aptidão, uma disposição moral, uma casta, uma espécie, um título, um cargo ou até uma posição social¹.

Regulamentar é definido como regular, sujeito a regulamentos, ou conforme um regulamento. Sendo um **Regulamento** um estatuto, uma regra, um preceito, uma disposição oficial com que se aplica a execução de uma lei ou decreto¹.

Assim, a Qualidade Regulamentar mais não é que um sistema de trabalho diferenciado, assim como uma atitude do profissional que o põe em prática, com a aplicação correcta das regras, normas e disposições legais ou equiparadas, tendo como objectivo final que o que se executa, se faz faça correctamente, de forma reprodutível e irrepreensível; cujo resultado seja um êxito que se traduz na satisfação da sociedade e das organizações intervenientes através de benefícios e garantias para a Saúde Pública, porque o que está em causa são os medicamentos e os produtos de saúde.

Os capítulos deste **Guia das Boas Práticas Regulamentares** focaram com um cariz prático os aspectos considerados mais relevantes no ciclo de vida dos medicamentos e produtos de saúde, para que sirva de orientação a todos os Farmacêuticos e Organizações (Autoridades Reguladoras e Empresas) na melhoria contínua do exercício farmacêutico em Assuntos Científicos Regulamentares. Todos faremos melhor, se soubermos previamente o que é necessário, o que é a prática, e como colmatar alguns aspectos não detalhados nos documentos legais disponíveis.

O processo de AIM (aqui referido num sentido lato) de um medicamento ou seu equivalente para os produtos de saúde, deve conter, desde sua génese e durante todo o ciclo de vida do mesmo, os parâmetros cruciais, para que possa ser correctamente avaliado, participado, adquirido e vigiado. É esta a matriz fundamental da actualização do Farmacêutico de Assuntos Científicos Regulamentares, que daqui irradia para muitas outras competências (Publicidade, Aconselhamento, Gestão de Crise, entre outras).

A **Conclusão** sobre a validade deste Guia, será a utilidade sentida por cada um dos farmacêuticos que o venha a utilizar.

Sendo a actividade regulamentar um processo bastante dinâmico, pela evolução dos conhecimentos das Ciências de Saúde e/ou pelas decisões políticas, este Guia nunca estará verdadeiramente concluído o que constitui, à partida, a essência da sua qualidade.

1- Dicionário da Língua Portuguesa "Universal" da Texto Editora, Junho de 1999.

Anexos

Anexo I

Anexo II



ANEXO I - PROCEDIMENTOS OPERATIVOS PADRÃO

ANTONIETA LUCAS, VERA ANDRADE

SOP (STANDARD OPERATING PROCEDURE – PROCEDIMENTO OPERATIVO PADRÃO)

Conjunto de instruções detalhadas por escrito que permitem desempenhar uma tarefa específica.

Deve incluir os seguintes itens:

- **Objectivo:** Descrição sumária da actividade focada no documento;
- **Âmbito:** Definição do local, objecto ou entidades aos quais o documento é aplicável;
- **Generalidades:** Item de conteúdo variado para inclusão de informações relevantes que não se enquadrem nos restantes pontos do documento;
- **Referências:** Listagem de documentos ou impressos que influenciam o procedimento ou que estão incluídos no mesmo;
- **Definições:** Definição e/ou explicação das siglas e termos específicos utilizados no documento;
- **Arquivo de documentação:** Definição dos documentos a arquivar, identificação das pessoas/departamentos responsáveis pelo seu arquivo e em que moldes e por quanto tempo esse arquivo deve ocorrer;
- **Responsabilidades:** Definição das pessoas/departamentos envolvidos nas actividades descritas e as suas responsabilidades específicas;
- **Processo/procedimento:** Descrição passo a passo da actividade focada no documento. Pode incluir um ou mais diagramas/esquemas;
- **Medidas de desempenho do procedimento:** Definição dos indicadores/evidências que permitem avaliar a implementação e eficácia do processo descrito;
- **Data de entrada em vigor:** Data a partir da qual o documento é válido;
- **Lista de apêndices:** Lista dos documentos adicionais que fazem parte do documento, possuindo a sua designação e revisão própria;
- **Lista de anexos:** Outros documentos que se considere conveniente anexar à SOP, não sendo dele parte integrante (ex.: um Decreto-Lei, Portaria, *guideline*...)

Deve incluir ainda a seguinte informação:

- Nome do documento;
- Código único de identificação do documento constituído por números e/ou letras;
- Número sequencial da revisão do documento. A versão inicial de cada documento será a revisão “00”;
- Paginação;
- Assinatura de aprovação da(s) pessoa(s) designada(s) como autoridade de aprovação final;
- Data a partir da qual o documento se torna efectivo, que coincide com a data em que se obtém a última assinatura de aprovação;
- Histórico resumido das revisões anteriores do documento;

Exemplos de SOP básicos de utilidade da área regulamentar

- Aprovação de Material Promocional;
- Aprovação de Material de Embalagem;
- Controlo de Alterações à AIM;
- Recolha de Produto;
- Destruição de Produto;
- Tratamento de Devoluções;
- Tratamento de Problemas de Qualidade;
- Notificação de Relatórios de Vigilância;
- Formação de Vigilância;
- Auditorias de Vigilância;
- Vigilância de Medicamentos Co-Comercializados;
- *Compliance* de Notificação e Aprovação de Ensaio Clínicos e Produtos em Ensaio Clínicos.

Para outras sugestões, consulte www.emea.eu.int/hums/human/sop/sop.htm

ANEXO II: SUGESTÕES DE CAPÍTULOS A DESENVOLVER NO FUTURO

O **Guia das Boas Práticas Regulamentares** foi preparado contemplando os capítulos que pareceram mais importantes a todos os que participaram neste projecto, sendo que o enfoque foi dado aos medicamentos de uso humano e produtos de saúde.

No entanto, na área da saúde, existem outros produtos, que sem menor importância, listamos mas sobre os quais foi impossível elaborar capítulos. Ficam, assim, como sugestões para outros Colegas Especialistas em Registos e Regulamentação Farmacêutica que queiram trabalhar sobre os mesmos, enriquecendo o Guia agora terminado.

- Fitofarmacêuticos
- Homeopáticos
- Cosméticos
- Biocidas
- Suplementos alimentares
- Medicamentos Veterinários
- Produtos Sanitários
- Hemoderivados

