

# **Enquadramento regulamentar dos Procedimentos de Arbitragem Comunitária**

Sofia Margarida Cortesão de Oliveira Gomes<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> *FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,*

*Pólo das Ciências da Saúde - Azinhaga de Santa Comba - 3000-548  
Coimbra*

E-mail: [sofiacortesao@gmail.com](mailto:sofiacortesao@gmail.com)

## **Agradecimentos**

À minha família que me incentivou e apoiou nos momentos em que o sucesso parecia tão difícil de atingir.

Ao Duarte pela paciência e carinho sempre demonstrados a cada momento.

Aos meus amigos que compreenderam as minhas ausências e me deram força para continuar.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que me acolhe desde 2003, instituição da qual muito me orgulho de fazer parte.

A todos os professores que me deram os ensinamentos para realizar este mestrado. Em especial ao professor Francisco Veiga meu orientador neste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho pela amizade e contribuição na minha formação profissional, em especial à Ana Silva.

Dedico este trabalho ao meu Pai que me incentivou a avançar sempre que tive dúvidas, e me ensinou a crescer e a não desistir dos meus sonhos.

## **Resumo:**

A presente redação tem como principal objetivo fazer uma dissertação relativa aos Procedimentos de Arbitragem Comunitária e seu enquadramento na legislação comunitária farmacêutica para o espaço Europeu.

Os Procedimentos de Arbitragem Comunitária são mecanismos previstos na legislação que permitem aos agentes reguladores seguirem uma orientação harmonizada em toda a União Europeia para resolução de questões de desacordo em relação a medicamentos autorizados nos países da União Europeia.

O Procedimento de Arbitragem Comunitária permite uma avaliação única por um grupo de peritos especialistas das questões que geraram desacordo. Desta forma há um outcome único, harmonizado e transversal a todos os países da UE (União Europeia).

A avaliação por parte do CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) baseia-se em toda a informação científica fornecida pelos Titulares das AIMs, são ainda tidos em conta todos os dados de pós-comercialização gerados no período de vida do medicamento.

O CHMP emite um parecer que é enviado para análise por parte da Comissão Europeia (CE), se a CE concordar com as conclusões do referido parecer é emitida uma Decisão CE transversal e vinculativa a todos os Estados- Membros.

A Decisão CE compreende as ações que devem ser tomadas em relação ao medicamento avaliado (suspensão ou revogação da AIM (autorização de introdução no mercado), recusa do pedido de AIM ou alterações aos termos da AIM).

É da competência das Agências Nacionais gerir a implementação da referida Decisão CE. O titular de AIM tem a obrigação de executar as ações necessárias à implementação, garantindo a manutenção da harmonização atingida no momento da avaliação.

## **Palavras-chave:**

Arbitragem; Comissão Europeia; legislação farmacêutica comunitária; medicamentos; interesse comunitário; harmonização; resumo das características do medicamento; folheto informativo; rotulagem.

**Abstract:**

The main purpose of this thesis is to analyze the Community Referral Procedures and its framework in the community pharmaceutical legislation throughout the European Union.

Referrals are a binding community mechanism created by the community pharmaceutical legislation. This procedure allows the regulatory agents to follow a harmonized guidance in all European Union to solve issues of disagreement with medicinal products authorized in the EU.

The Community Referral Procedures leads to a single assessment of the issues that raised disagreement, by a group of experts. Thus, there is a single and harmonized outcome across all EU countries.

The CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) assessment is based in all the scientific information provided by the Marketing Authorization Holder (MAH), and also taking into consideration all the post-marketing data generated during the life of the medicinal product.

The CHMP issues an opinion that is sent for analysis by the European Commission, if the EC agrees with the CHMP opinion, the adoption of the CHMP opinion takes place and the EC Decision is issued. Member States directly concerned by the referral procedure should take actions to comply with the Community decision.

The EC Decision contains the actions that should be taken in relation to the assessed medicines (suspension or revocation of marketing authorization (MA), refusal of an application or a variation). It is the responsibility of the National Agencies managing the implementation of this EC Decision. The marketing authorization holder is obliged to perform the actions needed to implementation, ensuring the maintenance of harmonization achieved at the time of evaluation.

**Key words:**

Referral; European Commission; community pharmaceutical legislation; medicines; interest of the Community; harmonization; summary of product characteristics; labeling; package leaflet.

## **Abreviaturas:**

HMA - Heads of Medicines Agencies (Chefes das Agências)

EMA - European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

CE - Comissão Europeia

UE – União Europeia

CMDh - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (Grupo de Coordenação do Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados dos Medicamentos de Uso Humano)

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité de Medicamentos para Uso Humano)

EEE - Espaço Económico Europeu

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado

EM - Estado-Membro

CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário)

COMP - Committee for Orphan Medicinal Products (Comité dos Medicamentos Órfãos)

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products (Comité de Medicamentos à Base de Plantas)

PDCO - Paediatric Committee (Comité Pediátrico)

CAT - Committee for Advanced Therapies (Comité das Terapias Avançadas)

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

DGRM - Direção de Gestão de Risco de Medicamentos

DPS - Direção de Produtos de Saúde

DIL - Direção de Inspeção e Licenciamentos

DCQ - Direção de Comprovação de Qualidade

DAEOM - Direção de Avaliação Económica e Observação de Mercado

DGIC - Direção de Gestão de Informação e Comunicação

GARC - Gabinete de Aconselhamento Regulamentar e Científico

ON - Organismo Notificado  
DSTI - Direção de Sistemas e Tecnologias de Informação  
DRHFP - Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais  
GPQ - Gabinete de Planeamento e Qualidade  
GJC - Gabinete Jurídico e de Contencioso  
UMM - Unidade de Manutenção no Mercado  
UIM - Unidade de Introdução no Mercado  
UEC - Unidade de Ensaio Clínicos  
UAC - Unidade de Avaliação Científica  
AUE – Autorização de utilização especial  
AEX - Autorização de utilização excecional  
GCP - Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)  
GMP - Good Manufacturing Practice (Boas Práticas de Fabrico)  
MRFG - Mutual Recognition Facilitation  
CEF - Comité das Especialidades Farmacêuticas  
EPAR - European Public Assessment Report (relatório europeu de avaliação pública)  
FI - Folheto Informativo  
RCM - Resumo das Características do Medicamento  
ROT - Rotulagem  
PTL - Product Team Leader  
LoQ - List of Questions  
LOI - List of Outstanding issues  
PIP - Plano de Investigação Pediátrica  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care  
MUPS - Multiple Unit Pellet System (sistema de péletes de unidades múltiplas)  
DRGE - Doença sintomática de Refluxo Gastroesofágico  
TSE - Transmissible Spongiform Encephalopathy  
IBP - Inibidores da Bomba de Protões  
AINE - Anti-inflamatório Não Esteroide  
PME - Pequenas e Médias Empresas

## Conteúdos

1. Introdução.....	9
1.1. Enquadramento .....	9
1.2. Objetivo .....	10
1.3. Estrutura.....	10
2. UE – organizações intervenientes e Legislação farmacêutica comunitária .....	13
2.1. Organizações envolvidas .....	13
2.2. Procedimentos de Arbitragem comunitária .....	31
2.2.1 A Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001 .....	32
2.2.1.1 Artigo 29: Arbitragem de Reconhecimento Mútuo.....	32
2.2.1.2 Artigo 30: Decisões Divergentes/Harmonização RCM do medicamento de referência .....	35
2.2.1.3 Artigo 31: Interesse Comunitário /Arbitragem de classe ou substância ativa .....	37
2.2.1.4 Artigos 35, 36: Arbitragem de Follow-up /Arbitragem de Alterações....	40
2.2.1.5 Medidas unilaterais urgentes a serem tomadas pelos Estados-Membros	42
2.2.2 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º1084/2003 de 3 de junho de 2003 .....	45
2.2.2.1 Artigo 5 (11).....	45
2.2.2.2 Artigo 6 (12) e 6 (13).....	45
2.2.3 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º1234/2003 de 24 de novembro de 2008	45
2.2.3.1 Artigo 13.....	45
2.2.4 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 .....	46
2.2.4.1 Artigo 20.....	46
2.2.5 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006.....	46
2.2.5.1 Artigo 29 (pediátrico) .....	46
2.3. Aspectos processuais gerais.....	46
2.4. Aspectos processuais implementação Nacional .....	57
3. Procedimento de harmonização de Autorizações de Introdução no Mercado - artigo 30.º .....	58

3.1. Artigo 30.º Diretiva 2001/83/CE - “Decisão Divergente/ Harmonização do medicamento de referência” .....	58
3.2. Aspectos Processuais .....	59
3.3. Vantagens do procedimento de Arbitragem ao abrigo do artigo 30 .....	60
4. Harmonização da informação do medicamento Losec .....	62
4.1. Enquadramento e avaliação científica .....	62
4.2. Identificação das vantagens atingidas com a harmonização da informação do medicamento Losec .....	77
5. Conclusões .....	79
6. Bibliografia.....	80

# **1. Introdução**

## **1.1. Enquadramento**

A saúde pública depende da disponibilidade de medicamentos que cumpram critérios de qualidade, segurança, eficácia e acessibilidade. No processo de regulamentação dos medicamentos deve haver uma estreita articulação entre todos os intervenientes, indústria farmacêutica, titulares de AIM e as entidades reguladoras. Estas últimas têm que ser proactivas em todo este processo e integrar o progresso técnico-científico em requisitos legislativos e técnicos/regulamentares, tendo como principal objetivo a proteção da saúde pública.

O quadro legislativo e regulamentar na área do medicamento tem sofrido uma evolução acelerada e uma crescente complexidade num contexto de harmonização e globalização, surgindo, a necessidade de aplicar e otimizar as ferramentas de gestão previstas na legislação no sentido de enquadrar os procedimentos em permanente mudança.

Os procedimentos de arbitragem comunitária têm vindo a tornar-se cada vez mais relevantes, pois são o mecanismo que permite a harmonização de Pedidos/Autorizações de Introdução no Mercado no seio da União Europeia (UE), bem como agir em casos urgentes de interesse comunitário.

A avaliação única a nível centralizado por recurso a um grupo de peritos especialistas nas diferentes áreas científicas em questão, permite otimização de recursos e agilização na resolução das questões de desacordo e posterior harmonização da informação no seio da União Europeia.

Nos últimos anos tem vindo a verificar-se um aumento significativo dos procedimentos de arbitragem a decorrer no geral, e em especial ao abrigo do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE. Com frequência, os medicamentos alvo deste procedimento de arbitragem

correspondem a medicamentos de referência para submissão de pedidos de AIM de medicamentos essencialmente similares (genéricos).

No final de um procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 30.º, é atingida a harmonização da informação do medicamento sendo aprovado o texto comum na UE de RCM, FI e Rotulagem. Esta harmonização deverá ser mantida para os medicamentos essencialmente similares.

## **1.2.Objetivo**

Com esta dissertação pretende-se fazer uma abordagem dos mecanismos previstos na legislação para resolução de questões de desacordo entre Estados-Membros no seio da União Europeia.

Estes mecanismos são denominados de Procedimentos de Arbitragem Comunitária e estão previstos na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001; no Regulamento (CE) n.º1084/2003 de 3 de junho de 2003; no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de novembro de 2008; no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 e no Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006.

Neste Estudo será dado ênfase ao procedimento de Arbitragem ao abrigo do artigo 30 da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, pelo seu relevante papel em termos de harmonização da informação do medicamento nos diferentes países da União Europeia.

## **1.3.Estrutura**

Este trabalho encontra-se dividido nas seguintes partes:

Capítulo 1 - Introdução

Capítulo 2 - Organizações intervenientes e legislação Farmacêutica Comunitária

### Secção 2.1 - Organizações envolvidas

São enumeradas as organizações envolvidas no processo de regulação do medicamento, bem como descritas as funções desempenhadas por cada uma delas.

### Secção 2.2 - Procedimentos de Arbitragem Comunitária

Neste ponto são enumerados todos os procedimentos previstos e é feita a sua descrição pormenorizada.

### Secção 2.3 - Aspetos processuais gerais

Há uma descrição exaustiva de todo o procedimento, desde os requisitos iniciais necessários para que se possa referir a questão para arbitragem, bem como as ações a tomar por partes dos Titulares de AIM, EMA e agências Nacionais. São explorados todos os passos a seguir ao longo da avaliação, calendários adotados e emissão de Decisão.

### Secção 2.4 - Aspetos processuais de implementação Nacional

São analisados e descritos os trâmites de implementação da Decisão CE a nível Nacional.

## Capítulo 3 - Arbitragem ao abrigo do Artigo 30

### Secção 3.1 - “Decisão Divergente/ Harmonização do medicamento de referência”

Neste tópico são analisados os requisitos, a aplicação e as consequências de uma Arbitragem ao abrigo do artigo 30.

### Secção 3.2 - Aspetos processuais gerais

É feita uma descrição dos passos a seguir no caso específico de Arbitragem ao abrigo do artigo 30.

### Secção 3.3 - Vantagens do procedimento de Arbitragem ao abrigo do artigo 30

Faz-se uma abordagem relativa às vantagens que se alcançam com o desenrolar deste procedimento de avaliação.

## Capítulo 4 - Harmonização da informação do medicamento Losec

### Secção 4.1 - Enquadramento e avaliação científica

Há uma abordagem das questões que levaram à referência deste medicamento para avaliação ao abrigo do artigo 30. São ainda apresentadas as conclusões atingidas da avaliação científica realizada pelo grupo de peritos do CHMP.

### Secção 4.2 - Identificação das vantagens atingidas com a harmonização da informação do medicamento Losec.

Neste ponto são enumeradas as vantagens que se atingiram com este procedimento de Arbitragem.

## Capítulo 5 - Conclusões

## Capítulo 6 - Bibliografia

## **2. UE – organizações intervenientes e Legislação farmacêutica comunitária**

### **2.1. Organizações envolvidas**

#### EMA

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) é uma agência descentralizada da União Europeia, com sede em Londres. A Agência é responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica que serão utilizados na União Europeia. A sua responsabilidade principal é a proteção e promoção da saúde pública e animal, através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário.

A EMA é responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) europeus de medicamentos humanos e veterinários (procedimento centralizado). No âmbito do procedimento centralizado, as empresas apresentam um pedido de AIM único à Agência. Uma vez concedida pela Comissão Europeia, esta autorização de introdução no mercado centralizada é válida em toda a União Europeia (UE) e em todo o espaço económico europeu (EEE) Islândia, Liechtenstein e Noruega.

Todos os medicamentos para uso humano e animal, derivados de biotecnologia e outros processos de alta tecnologia devem ser aprovados através do procedimento centralizado. O mesmo se aplica a todos os medicamentos de terapia avançada e medicamentos destinados ao tratamento do VIH/SIDA, cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças virais, doenças autoimunes e outras disfunções do sistema imunitário, bem como a todos os medicamentos órfãos destinados ao tratamento de doenças raras. Do mesmo modo, todos os medicamentos veterinários destinados a utilização como potenciadores de rendimento, promotores do crescimento de animais ou com o objetivo de aumentar os rendimentos a partir de animais tratados têm de passar por uma avaliação por procedimento centralizado.

Para os medicamentos que não se enquadram em nenhuma das categorias acima mencionadas, as empresas podem apresentar um pedido de autorização de introdução no

mercado centralizado para a Agência, desde que o medicamento constitua uma inovação terapêutica significativa, científica ou técnica, ou em qualquer outro sentido no interesse da saúde do doente ou animal.

A Agência monitoriza constantemente a segurança dos medicamentos através da rede de farmacovigilância. Tomando as medidas necessárias, caso os relatórios de reações adversas sugiram que a relação benefício-risco do medicamento se alterou desde que foi concedida a AIM. Para medicamentos veterinários, a Agência tem a responsabilidade de estabelecer limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal.

A Agência desempenha igualmente um papel importante, estimulando a inovação e a investigação no setor farmacêutico. A Agência fornece aconselhamento científico e outras formas de suporte às empresas para o desenvolvimento de novos medicamentos. A EMA publica orientações (guidelines), sobre os requisitos relativos a qualidade e segurança. Um gabinete dedicado às PME (pequenas e médias empresas), estabelecido em 2005, fornece assistência especial a estas empresas.

Seis comités científicos, compostos por membros de toda a UE e do EEE, incluindo alguns representantes de grupos de doentes e médicos, conduzem o trabalho científico principal da Agência: o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP), o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP), a Comissão de Medicamentos à Base de plantas (HMPC), o Comité Pediátrico (PDCO) e o Comité das Terapias Avançadas (CAT).

A Agência trabalha com uma rede de mais de 4.500 peritos europeus que servem como membros dos comités científicos da Agência, grupos de trabalho ou equipas de avaliação científica. Esses especialistas são disponibilizados à Agência pelas autoridades nacionais competentes da UE e dos Estados do EEE.

A Agência pode ser considerada como o ponto de conexão da rede europeia de medicamentos que inclui mais de 40 autoridades nacionais competentes em 30 países da UE e do EEE, a Comissão Europeia, o Parlamento Europeu e uma série de outras agências descentralizadas da UE. A EMA trabalha em estreita colaboração com os seus parceiros europeus no sentido de construir o melhor sistema regulamentar possível, aplicável aos medicamentos para a Europa e protegendo a saúde dos seus cidadãos.

Tendo em vista a crescente globalização do setor farmacêutico, a Agência trabalha no sentido de criar laços estreitos com organizações parceiras em todo o mundo, incluindo

a Organização Mundial de Saúde (OMS) e as entidades reguladoras de nações não-europeias. A Agência está continuamente envolvida numa ampla gama de atividades de cooperação com os seus parceiros internacionais, destinadas a promover o intercâmbio atempado de perícia regulamentar e científica e desenvolvimento das melhores práticas no domínio da regulamentação.

A Agência está também envolvida em procedimentos de arbitragem, procedimentos relativos a medicamentos que são aprovados ou em avaliação pelos Estados-Membros em procedimentos não-centralizados de autorização de introdução no mercado.

A Agência é dirigida por um Diretor Executivo e tem um secretariado de cerca de 530 funcionários em tempo integral. O Conselho de Administração é o órgão de fiscalização da agência, responsável, por questões orçamentais.

### **Comités**

A avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado das empresas farmacêuticas é efetuada por seis comités científicos. Estes comités normalmente reúnem-se mensalmente e são compostos por membros nomeados pelos Estados-Membros. As avaliações baseiam-se em critérios puramente científicos e determinam se os medicamentos em causa cumprem os requisitos necessários de qualidade, segurança e eficácia (em conformidade com a legislação da UE, nomeadamente a Diretiva 2001/83/CE). Estes processos asseguram que os medicamentos têm uma relação benefício-risco positiva para os doentes aquando da sua entrada no mercado.

### **CVMP Comité de Medicamentos para Uso Veterinário**

O Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) é responsável pela elaboração dos pareceres da Agência sobre todas as questões relativas aos medicamentos para uso veterinário.

Foi estabelecido pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Os membros e os alternantes do CVMP são nomeados pelos Estados-Membros da União Europeia, em concertação com o Conselho de Gestão da Agência. São escolhidos tendo em conta as suas qualificações e competências no que diz respeito à avaliação de

medicamentos. Os membros nomeados mantêm-se no Comité por um período renovável de três anos.

O CVMP é composto por:

- presidente, eleito pelos membros do CVMP em funções;
- um membro e um alternante nomeado por cada um dos 27 Estados-Membros;
- um membro e um alternante nomeado pela Islândia e pela Noruega,
- até cinco membros cooptados, escolhidos entre os peritos nomeados pelos Estados-Membros ou pela Agência e recrutados, quando necessário, para fornecer aconselhamento técnico e científico adicional numa determinada área científica.

#### COMP Comité de Medicamentos Órfãos

O Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP) é responsável pela análise dos pedidos individuais ou de empresas que procuram "designação de medicamento órfão".

Esta designação aplica-se a medicamentos desenvolvidos para a prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças raras que são fatais ou muito graves. Na União Europeia (UE), uma doença é definida como rara quando afeta menos de 5 em 10.000 pessoas em toda a UE.

Os membros e os alternantes do COMP são nomeados pelos Estados-Membros da UE, em consulta com o Conselho de Gestão da Agência. São escolhidos tendo em conta as suas qualificações e competências no que respeita à avaliação dos medicamentos. Os membros nomeados mantêm-se no Comité por um período renovável de três anos.

O COMP é composto por:

- presidente, eleito pelos membros do COMP em funções;
- um membro nomeado por cada um dos 27 Estados-Membros;
- por três membros nomeados pela Comissão Europeia para representar as organizações de doentes,
- três membros nomeados pela Comissão Europeia sobre a recomendação da Agência;
- um membro nomeado pela Islândia, um pelo Liechtenstein e um pela Noruega;
- um representante da Comissão Europeia;
- observadores em geral.

### HMPC Comité dos Medicamentos à Base de Plantas

O comité dos Medicamentos à Base de plantas (HMPC) foi criado em setembro de 2004, substituindo o CPMP, Grupo de Trabalho sobre Medicamentos à Base de plantas. O comité foi constituído em conformidade com o Regulamento (CE) no 726/2004 e com a Diretiva 2004/24/CE, que introduziu o procedimento de registo simplificado para medicamentos tradicionais à base de plantas nos Estados-Membros da UE.

O HMPC é composto por peritos científicos na área de plantas medicinais.

- um presidente eleito pelos membros do HMPC em funções;
- um membro e um membro alternante indicado por cada um dos 27 Estados-Membros da UE e por cada um dos estados do EEE Islândia e Noruega;
- até cinco membros adicionais (peritos europeus nomeados pelos Estados-Membros ou pela Agência) podem ser nomeados por cooptação para contribuir com experiência adicional para o HMPC. Atualmente, o Comité é constituído por membros cooptados, com especialização em farmacologia clínica, farmacologia experimental/não-clínica, toxicologia, medicina pediátrica e medicina geral e familiar.

O HMPC também tem observadores da Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (EDQM) e, como parte do Programa de Alargamento da UE "Instrumento de transição para o programa de pré-adesão", da Croácia, Antiga República Jugoslava da Macedónia, Montenegro, Sérvia e Turquia.

### PDCO Comité Pediátrico

O Comité Pediátrico (PDCO) é responsável pela avaliação do conteúdo dos planos de investigação pediátrica (PIP) e adoção de pareceres sobre os mesmos. Inclui-se aqui a avaliação dos pedidos de isenção total ou parcial e a apreciação dos pedidos para adiamentos.

O PDCO foi estabelecido em conformidade com o "regulamento pediátrico" (Regulamento (CE) 1901/2006).

O PDCO é composto por:

- cinco membros do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), com os respetivos membros alternantes. Estes membros são nomeados pelo CHMP;
- um membro e um alternante nomeados por cada Estado-Membro da União Europeia que não tenha sido designado pela nomeação do CHMP;
- três membros efetivos e alternantes que representam os profissionais de saúde;

- três membros efetivos e alternantes que representam associações de doentes.

Os membros do PDCO são nomeados por um período renovável de três anos. O presidente é eleito de entre os seus membros.

#### CAT Comité das Terapias Avançadas

O Comité das Terapias Avançadas (CAT) é um comité multidisciplinar, que reúne alguns dos melhores especialistas Europeus em avaliação da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos de terapias avançadas (ATMPs) e que acompanham a evolução científica nesta área.

Foi criado em conformidade com o Regulamento (CE) no 1394/2007 em ATMPs.

O CAT é composto por:

- cinco membros ou membros cooptados do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), com os seus alternantes (nomeados pelo CHMP);
- um membro e um alternante nomeados por cada Estado-Membro da União Europeia (UE) que não esteja representado pelos membros e alternantes nomeados pelo CHMP;
- dois membros e dois alternantes nomeados pela Comissão Europeia para representar clínicos;
- dois membros e dois alternantes nomeados pela Comissão Europeia para representar as associações de doentes.

Os membros do CAT são nomeados por um período renovável de três anos. O presidente e o vice-presidente são eleitos entre os seus membros para um mandato de três anos, que pode ser renovado uma vez.

#### CHMP Comité de Medicamentos de Uso Humano

O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) é responsável pela elaboração dos pareceres da Agência sobre todas as questões respeitantes aos medicamentos para uso humano.

Foi estabelecido pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 e substituiu o antigo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF).

O CHMP é composto pelos membros e alternantes que são nomeados pelos Estados-Membros da União Europeia, em colaboração com o Conselho de Administração da Agência. Eles são escolhidos com base nas suas qualificações e experiência em matéria

de avaliação de medicamentos. Realizam funções no Comité por um período renovável de três anos.

O CHMP é composto por:

- um presidente, eleito pelos membros do CHMP em funções;
- um membro e um alternante designado, por cada um dos 27 Estados-Membros;
- um membro e um alternante designado pela Islândia e pela Noruega;
- até cinco membros cooptados, escolhidos entre os peritos designados pelos Estados-Membros ou pela Agência e consultados, quando necessário, para fornecer conhecimentos adicionais numa determinada área científica.

O CHMP desempenha um papel vital no processo de comercialização dos medicamentos na União Europeia:

No Procedimento Centralizado, o CHMP é responsável pela condução da avaliação inicial de medicamentos para os quais é requerida uma autorização de introdução no mercado (AIM) à escala da UE. O CHMP também é responsável por várias atividades pós-autorização e de manutenção da AIM, incluindo a avaliação de quaisquer modificações ou extensões ("alterações") a uma autorização de introdução no mercado existente.

No Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, o CHMP arbitra nos casos em que há um desacordo entre os Estados-Membros em matéria de autorização de introdução no mercado de um medicamento em particular. O CHMP também atua em casos de Arbitragem, iniciadas quando há preocupações relativas à proteção da saúde pública ou os interesses da Comunidade, entre outras questões postas em causa ("Procedimento de Arbitragem Comunitária").

As avaliações conduzidas pelo CHMP são baseadas em critérios puramente científicos e têm como objetivo determinar se os medicamentos em questão satisfazem ou não as necessárias exigências de segurança, qualidade e requisitos de eficácia (de acordo com a legislação em vigor na UE, nomeadamente a Diretiva 2001/83/CE). Estes processos garantem que os medicamentos têm uma relação benefício-risco positiva a favor da população que vai consumir estes produtos, uma vez que cheguem ao mercado.

A subsequente monitorização da segurança dos medicamentos autorizados é realizada através da rede de agências nacionais de medicamentos da UE (em Portugal, Infarmed I.P.), em estreita colaboração com profissionais de saúde e as empresas farmacêuticas.

O CHMP desempenha um papel muito importante nesta atividade de Farmacovigilância, à escala da UE, monitorizando todas as potenciais questões de segurança, acompanhando de perto todas as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) que sejam reportadas ou identificadas. Sempre que necessário, o CHMP faz recomendações à Comissão Europeia sobre as alterações a fazer a uma AIM de um medicamento ou à sua suspensão/retirada do mercado.

Nos casos em que há uma necessidade urgente de alterar a autorização de um medicamento, devido a preocupações de segurança, o CHMP pode emitir uma "restrição urgente de segurança" para informar os profissionais de saúde sobre as mudanças de como ou em que circunstâncias o medicamento pode ser utilizado. O CHMP publica um relatório europeu de avaliação pública (*European Public Assessment Report - EPAR*) para cada medicamento autorizado por Procedimento Centralizado, estabelecendo os fundamentos científicos tidos em conta para o parecer do comité, em favor da concessão da autorização de introdução no mercado. É também publicado neste relatório, o 'resumo das características do medicamento' (RCM), rotulagem (ROT) e folheto informativo (FI) para o medicamento, e detalhes das etapas processuais seguidas durante o processo de avaliação. Os EPAR são publicados no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA), e estão geralmente disponíveis em todas as línguas oficiais da UE.

Todo o trabalho de avaliação científica conduzido pelo CHMP está sujeito a um sistema de revisão interno (*peer-review*), que garante a precisão e validade das opiniões emitidas. O Sistema integrado de gestão da qualidade da agência garante um efetivo planeamento, operação e controlo dos processos e registos do CHMP.

Outras atividades importantes do CHMP e seus grupos de trabalho incluem:

- a prestação de assistência às empresas relativamente à investigação e desenvolvimento de novos medicamentos;
- a elaboração de guidelines científicas e regulamentares para a indústria farmacêutica;
- cooperação com parceiros internacionais, relativa à harmonização dos requisitos regulamentares para os medicamentos;

CHMP: Grupos de trabalho e outros grupos

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) estabelece uma série de grupos de trabalho no início de cada mandato de três anos. Estes grupos são constituídos

por especialistas em determinados campos científicos, e são compostos por membros selecionados da lista de peritos europeus mantidos pela Agência.

O CHMP consulta os grupos de trabalho acerca de questões científicas relativas à sua área específica de especialização, e delega-lhes determinadas tarefas relacionadas com a avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado ou a elaboração e revisão de documentos de orientação científica.

Grupos de trabalho permanentes:

- *Biologics Working Party*
- *Patients' and Consumers' Working Party*
- *Pharmacovigilance Working Party*
- *Quality Working Party*
- *Safety Working Party*
- *Scientific Advice Working Party*

Grupos de trabalho temporários:

Sempre que é necessário um trabalho temporário ou de natureza *ad-hoc*, o CHMP poderá estabelecer um grupo de trabalho temporário para a sua realização. O trabalho destes grupos em geral envolve a preparação de propostas sobre um assunto científico específico, a preparação de respostas a questões específicas levantadas pelo CHMP, e a elaboração ou revisão das orientações relativas ao campo científico em que o grupo de trabalho temporário tem competência especial.

Grupos de redação:

Estes grupos são criados sempre que um processo de revisão ou desenvolvimento de uma diretriz em particular é adotado, e os tópicos não são da competência de qualquer dos grupos de trabalho já existentes.

Grupos de aconselhamento científico:

O CHMP estabelece grupos de aconselhamento científico para aconselhamento em conexão com a avaliação de tipos específicos de medicamentos ou tratamentos. Estes grupos consistem de peritos europeus selecionados de acordo com a especialização exigida com base em indicações do CHMP ou da Agência.

Outros grupos associados ao CHMP:

Existem grupos estabelecidos pelo CHMP para fornecer aconselhamento nas suas áreas respetivas. O CHMP consulta estes grupos delegando-lhes determinadas tarefas

relacionadas com autorizações de introdução no mercado e com a elaboração e revisão de documentos de orientação.

O CHMP é ainda apoiado pelo trabalho dos grupos de Boas Práticas de Fabrico (GMP), Boas Práticas Clínicas (GCP) e Boas Práticas de Laboratório (GLP) e Grupos de Serviços de Inspeção.

Grupo de Coordenação e Grupo de consistência de orientações:

O CHMP criou um Grupo de Coordenação para garantir uma gestão integrada do funcionamento dos comités científicos, grupos de trabalho e grupos de redação. O Grupo de Coordenação tem como tarefas a coordenação das atividades dos grupos de trabalho e grupos de redação e evitar a sobreposição entre os grupos.

O CHMP pode delegar algumas das suas funções em relação à operação de grupos de trabalho e elaboração de grupos para o Grupo de Coordenação.

Foi também estabelecido um grupo de consistência de Orientações que analisa todos os documentos, as diretrizes propostas e documentos de reflexão antes de serem discutidos no CHMP, a fim de manter a consistência regulamentar e científica. O grupo é composto por alguns membros do CHMP, assessores, membros de outros comités e pessoal da Agência.

#### HMA (*Heads of Medicines Agencies*) - Chefes das Agências de Medicamentos

Os Chefes das Agências de Medicamentos visam proteger e promover a saúde pública e animal na Europa. Trabalham para promover um eficaz e eficiente sistema regulamentar para os medicamentos a nível europeu.

Os Chefes das Agências de Medicamentos consistem no grupo dos Chefes das Autoridades Nacionais Competentes cujas organizações são responsáveis pela regulamentação dos medicamentos para uso humano e veterinário no Espaço Económico Europeu. Os Chefes das Agências de Medicamentos são apoiados por grupos de trabalho relativos a áreas específicas de responsabilidade e pelo grupo de gestão dos Chefes das Agências de Medicamentos e do Secretariado Permanente.

Os Chefes das Agências de Medicamentos cooperam com a Agência Europeia de Medicamentos e com a Comissão Europeia em todo o funcionamento da rede Europeia do Medicamento.

Este grupo tem como função assegurar o funcionamento eficiente e eficaz do Sistema Europeu de regulamentação de Medicamentos bem como de toda a rede. Explora as

possibilidades de partilha de trabalho, tendo como objetivo utilizar da melhor forma o conhecimento poupando recursos.

Os Chefes das Agências de Medicamentos abordam questões estratégicas para a rede, para trocar informações e compartilhar as melhores práticas no âmbito da rede. Coletivamente, têm responsabilidade sobre todas as áreas da regulamentação dos medicamentos (Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados, por exemplo). Concentram-se no desenvolvimento, coordenação e coerência do Sistema Europeu de regulamentação de Medicamentos.

Fornecem suporte à rede através do fornecimento de recursos de alta qualidade profissional e científica.

Os Chefes das Agências de Medicamentos dos Estados-Membros da UE reúnem-se duas vezes por semestre conjuntamente com representantes dos países da Área Económica Europeia (Islândia, Liechtenstein e Noruega), da Comissão Europeia e da Agência Europeia de Medicamentos, a EMA. Nestas reuniões são discutidas questões da natureza política e estratégica relacionadas com a autorização, a segurança e a qualidade dos medicamentos de uso humano e veterinário. São igualmente discutidas medidas de melhoria da eficiência e de desempenho da rede Europeia do medicamento e adotados programas conjuntos de divisão e partilha de trabalho.

Este grupo assegura um mecanismo para a comunicação de perspetivas das Autoridades Competentes dos Estados-Membros com a Comissão Europeia e com a EMA.

A presidência do grupo transita para o Estado-Membro que detém a Presidência da UE, e o respetivo secretariado é assegurado pelo mesmo Estado-Membro. Se as circunstâncias não o permitirem, os Estados-Membros deverão acordar entre si a presidência do grupo e o secretariado. A responsabilidade da continuidade dos trabalhos depende dos Chefes das Agências de Medicamentos dos Estados-Membros responsáveis pelas Presidências anterior, atual e futura da UE.

#### CMDh

O Grupo de Coordenação do Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados dos Medicamentos de uso Humano, CMDh, foi criado no seguimento da legislação farmacêutica revista (Diretiva 2004/27/CE, que altera a Diretiva 2001/83/CE) para a análise de qualquer questão relativa à Autorização de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados-Membros, em conformidade com o procedimento de Reconhecimento Mútuo ou pelo Procedimento Descentralizado.

O CMDh também tem as seguintes atribuições específicas, conforme previsto na legislação farmacêutica revista:

- Tem competência para intervir em caso de desacordo entre os Estados-Membros envolvidos num procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado. Esta discordância entre os Estados-Membros pode dizer respeito ao relatório de avaliação, ao resumo das características do medicamento, à rotulagem ou ao folheto informativo. Sempre que seja considerado potencial risco para a saúde pública, os pontos de desacordo são considerados pelo CMDh.

O CMDh, recorre aos recursos de que dispõe, com o objetivo de chegar a um acordo sobre as medidas a serem tomadas no prazo de 60 dias, previsto na legislação.

- O CMDh tem ainda a função de estabelecer, anualmente, uma lista de medicamentos para os quais o resumo das características do medicamento deve ser harmonizado, para promover assim a harmonização das autorizações de introdução no mercado em toda a Comunidade.

O CMDh iniciou suas atividades em novembro de 2005 e substituiu o MRFG - *Mutual Recognition Facilitation*, que estava em operação há mais de 10 anos, para coordenar e facilitar o funcionamento do procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado.

O CMDh é composto por um representante por Estado-Membro, incluindo a Noruega, Islândia e Liechtenstein, nomeados por um período de renovação de três anos. A lista dos membros CMDh, juntamente com as respetivas qualificações profissionais é publicada no site CMDh. Observadores da Comissão Europeia e países candidatos à adesão também podem participar nas reuniões do CMDh.

O presidente do CMDh é eleito para um mandato de três anos.

O vice-presidente do CMDh é nomeado de entre os membros do CMDh pelo Estado-Membro que detém a presidência do Conselho da União Europeia para a duração do mandato da presidência.

O CMDh realiza reuniões mensais na Agência Europeia de Medicamentos. As reuniões CMDh acontecem na semana do CHMP, e têm uma duração de 2 a 3 dias, o que reflete o âmbito alargado das atividades do CMDh em comparação com o MRFG-*Mutual Recognition Facilitation*. A Agência Europeia de Medicamentos é responsável por fornecer o secretariado ao CMDh.

Cerca de metade do tempo da reunião CMDh é dedicado a discussões sobre questões processuais/regulamentares, desenvolvimento de documentos de orientação, guidelines e supervisão das atividades dos vários sub-grupos ou grupos de trabalho do CMDh, enquanto a outra metade é dedicada a tentar chegar a um acordo para pedidos referidos no CMDh, em caso de desacordo entre os Estados-Membros sobre os motivos de um potencial risco grave para a saúde pública.

Os Chefes das Agências de Medicamentos – HMA definiram que a missão do CMDh seria:

- Conseguir chegar a um ponto de consenso e concordância entre os Estados-Membros e evitar que se reporte para Procedimento de Arbitragem ao nível do CHMP a não ser em casos excecionais de desacordo sobre os motivos de "potencial risco grave para a saúde pública";

- Assegurar a coerência das normas e decisões aplicáveis a toda a UE, tendo como principal objetivo a defesa dos interesses de saúde pública;

- Alcançar uma harmonização de RCMs de Medicamentos autorizados por Procedimento Nacional que em casos particulares iriam beneficiar os cidadãos da Comunidade;

- Apresentar uma visão harmonizada sobre a interpretação de diretivas e regulamentos, a fim de facilitar a implementação e encontrar soluções.

Comunicados de imprensa com as estatísticas, documentos de orientação, documentos pergunta-resposta e informações sobre pedidos de autorização de introdução no mercado referidos ao CMDh são publicados mensalmente no site do CMDh.

O CMDh também publica, anualmente, um resumo estatístico das atividades realizadas pelo CMDh para novas aplicações no Reconhecimento mútuo e Procedimentos Descentralizados.

Há um grupo comparável na área veterinária, o Grupo de Coordenação do Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado-Veterinário, CMDv e uma estreita ligação foi estabelecida entre os dois grupos.

## INFARMED

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., abreviadamente designado por INFARMED, I. P., é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio.

O INFARMED, I. P., prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro.

O INFARMED, I. P., tem como funções regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros.

São atribuições do INFARMED, I. P.:

- a) Contribuir para a formulação da política de saúde, designadamente na definição e execução de políticas dos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal;
- b) Regulamentar, avaliar, autorizar, disciplinar, fiscalizar, verificar analiticamente, como laboratório de referência, e assegurar a vigilância e controlo da investigação, produção, distribuição, comercialização e utilização dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, de acordo com os respetivos regimes jurídicos;
- c) Assegurar a regulação e a supervisão das atividades de investigação, produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal;
- d) Assegurar o cumprimento das normas aplicáveis à autorização de ensaios clínicos com medicamentos, bem como o controlo da observância das boas práticas clínicas na sua realização;
- e) Garantir a qualidade, segurança, eficácia e custo-efetividade dos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal;
- f) Monitorizar o consumo e utilização de medicamentos;
- g) Promover o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores às informações necessárias à utilização racional de medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal;

- h) Promover e apoiar, em ligação com as universidades e outras instituições de investigação e desenvolvimento, nacionais ou estrangeiras, o estudo e a investigação nos domínios da ciência e tecnologia farmacêuticas, biotecnologia, farmacologia, farmacoeconomia e farmacoepidemiologia;
- i) Assegurar a adequada integração e participação no âmbito do sistema da União Europeia relativo à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano, incluindo a articulação com a Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia e demais instituições europeias;
- j) Assegurar a adequada integração e participação no âmbito da rede de autoridades de medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal da União Europeia e da rede de laboratórios oficiais de comprovação da qualidade de medicamentos da Europa;
- l) Assegurar as demais obrigações internacionais do Estado no âmbito das suas atribuições, designadamente no âmbito da União Europeia, bem como no âmbito do conselho da Europa e em especial da Comissão da Farmacopeia Europeia e da Organização das Nações Unidas, na área do controlo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas;
- m) Desenvolver atividades de cooperação nacional e internacional, de natureza bilateral ou multilateral, no âmbito das suas atribuições.

O INFARMED, I. P., presta e recebe colaboração dos serviços e organismos da administração direta e indireta ou autónoma do Estado, no âmbito das suas atribuições.

Órgãos e estrutura do INFARMED, I.P.

São órgãos do INFARMED, I. P.:

- Conselho Diretivo
- Conselho Consultivo
- Comissões Técnicas Especializadas
- Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos e Produtos de Saúde
- Fiscal Único

São unidades orgânicas do INFARMED, I.P.:

Funções de Negócio

- Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

- Direção de Gestão de Risco de Medicamentos (DGRM)
- Direção de Produtos de Saúde (DPS)
- Direção de Inspeção e Licenciamentos (DIL)
- Direção de Comprovação de Qualidade (DCQ)
- Direção de Avaliação Económica e Observação de Mercado (DAEOM)
- Direção de Gestão de Informação e Comunicação (DGIC)
- Gabinete de Aconselhamento Regulamentar e Científico (GARC)
- Organismo Notificado (ON)

#### Funções de Suporte

- Direção de Sistemas e Tecnologias de Informação (DSTI)
- Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP)
- Gabinete de Planeamento e Qualidade (GPQ)
- Gabinete Jurídico e de Contencioso (GJC)

#### Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

À Direção de Avaliação de Medicamentos, abreviadamente designada por DAM, compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de registo, avaliação e autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado;
- b) Assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de avaliação e autorização dos pedidos de autorização de utilização especial e excepcional, bem como de importações paralelas, de medicamentos de uso humano;
- c) Assegurar as atividades inerentes à adequada integração e participação no âmbito do sistema da União Europeia relativo à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano, incluindo a articulação com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a Comissão Europeia e as demais instituições europeias;
- d) Assegurar as atividades necessárias à avaliação da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado;
- e) Emitir pareceres de âmbito técnico-científico sobre a qualidade, segurança e desempenho dos medicamentos de uso humano;

- f) Assegurar as atividades necessárias ao cumprimento das normas aplicáveis à autorização e condução de ensaios clínicos, bem como o controlo da observância das boas práticas clínicas na sua realização;
- g) Assegurar a articulação com a comissão de avaliação de medicamentos;
- h) Assegurar a articulação com os sistemas de informação nacionais e europeus no âmbito das suas competências;
- i) Assegurar a elaboração de normas e orientações destinadas aos utilizadores dos serviços do INFARMED, I. P., no âmbito das suas atribuições;
- j) Assegurar a representação a nível nacional e internacional do INFARMED, I. P., no âmbito das suas atribuições.

Compete ainda à DAM:

- a) Gerir os procedimentos relativos aos pedidos de registo, de autorização de introdução no mercado, de alteração e de renovação de autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano;
- b) Gerir as atividades relativas à intervenção do INFARMED, I. P., no procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado, nomeadamente como Estado-Membro de referência e nos procedimentos centralizado e de arbitragem comunitária;
- c) Conceder autorizações de utilização especial (AUE) e excecional (AEX), bem como de importações paralelas, de medicamentos de uso humano;
- d) Gerir os procedimentos relativos aos pedidos de autorização e de alteração de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, assim como todos os procedimentos necessários ao controlo e monitorização dos mesmos;
- e) Gerir os procedimentos relativos à concessão de AUE dos medicamentos experimentais no âmbito dos ensaios clínicos de uso humano;
- f) Assegurar o desenvolvimento das atividades inerentes à avaliação da qualidade e segurança dos medicamentos, incluindo os experimentais, nas áreas da química, da biologia, da tecnologia farmacêutica e da toxicologia, bem como emitir pareceres sobre os produtos que incorporam substâncias ativas ou produtos biológicos;
- g) Assegurar o desenvolvimento das atividades inerentes à eficácia e segurança de medicamentos de uso humano, incluindo os experimentais, no âmbito de ensaios clínicos, bem como emitir pareceres sobre os produtos que incorporam substâncias ativas ou produtos biológicos;
- h) Assegurar o secretariado da Comissão de Avaliação de Medicamentos;

- i) Coordenar as atividades de normalização e harmonização de conceitos, definições e terminologias relacionadas com os medicamentos;
- j) Intervir e coordenar as atividades inerentes à participação desta Direção nas estruturas e grupos de trabalho comunitários, nomeadamente junto da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos, no âmbito das suas competências;
- l) Colaborar na representação do INFARMED, I. P., a nível comunitário e internacional, em comissões e grupos de trabalho, no âmbito das suas competências.

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) compreende as seguintes subunidades:

- a) Subunidades orgânicas especializadas por áreas de intervenção:
  - Unidade de Ensaio Clínicos (UEC);
  - Unidade de Introdução no Mercado (UIM);
  - Unidade de Manutenção no Mercado (UMM)
- b) Subunidade orgânica de carácter transversal: Unidade de Avaliação Científica (UAC).

À UEC compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias à autorização da realização de ensaios clínicos com medicamentos, bem como à autorização das alterações substanciais a esses ensaios;
- b) Garantir o acompanhamento da realização dos ensaios clínicos, de acordo com os termos das autorizações, sem prejuízo das competências da DIL e da DGRM.

À UIM compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias ao registo ou à autorização, com vista à introdução de medicamentos no mercado;
- b) Assegurar as atividades necessárias à autorização de utilização especial e excepcional de medicamentos e de importações paralelas.

À UMM compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos.

À UAC compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias à avaliação da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, incluindo os experimentais, com vista à sua investigação e introdução, ou manutenção, no mercado, bem como emitir pareceres relacionados com aquelas atividades;
- b) Assegurar, designadamente às demais subunidades orgânicas da DAM, os serviços de avaliação solicitados.

## **2.2.Procedimentos de Arbitragem comunitária**

Uma Arbitragem é um procedimento utilizado para resolver as divergências e preocupações dos Estados-Membros. Num Procedimento de Arbitragem, a Agência Europeia de Medicamentos é solicitada a realizar, em nome da Comunidade Europeia, a avaliação científica de um determinado medicamento ou classe de medicamentos. O medicamento, ou a classe ou medicamentos, é "referido" ao CHMP, para que o Comité possa emitir uma opinião para se chegar a uma posição harmonizada em toda a União Europeia.

Há uma série de razões pelas quais um Procedimento de Arbitragem pode ser iniciado, que vão desde as preocupações sobre a segurança de uma classe de medicamentos às discordâncias entre Estados-Membros sobre o uso do medicamento. Os Procedimentos de Arbitragem podem ser iniciados pela Comissão Europeia por qualquer Estado-Membro ou pelo titular do medicamento.

Quando o procedimento de arbitragem é invocado, inicia-se uma avaliação científica do problema pelo Comité de medicamentos para uso humano (*CHMP - Committee for Human Medicinal Products*), no seio da Agência Europeia do Medicamentos (*EMA - European Medicines Agency*), que emite um parecer, na qual a Comissão Europeia se baseia para publicar uma decisão vinculativa a todos os Estados-Membros e requerente(s)/titular(es) da autorização de introdução no mercado. Esta decisão reflete todas as medidas necessárias para implementar a recomendação do CHMP.

A legislação farmacêutica comunitária estabelece o recurso a este mecanismo de Arbitragem, que pode ser invocado em casos bem definidos, e cujo resultado é aplicável em toda a comunidade.

Os requisitos, condições específicas e os intervenientes num processo de arbitragem diferem em cada caso e estão bem definidos na legislação.

Os aspetos processuais e o calendário destes mecanismos de arbitragem são definidos nos Artigos 32, 33 e 34 da Diretiva 2001/83/CE.

O procedimento de Arbitragem tem vindo a tornar-se cada vez mais relevante, pois é um mecanismo que permite, por um lado, harmonizar os pedidos/autorizações de introdução no mercado no seio da Comunidade Europeia, por outro, agir em casos urgentes de interesse comunitário (por exemplo, novos dados de farmacovigilância).

**2.2.1 A Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001**, com a última redação que lhe foi dada a 5 de Outubro de 2009, estabelece os seguintes tipos de procedimentos comunitários de arbitragem:

#### 2.2.1.1 Artigo 29: Arbitragem de Reconhecimento Mútuo

Existem casos em que, no decorrer de um procedimento de Reconhecimento Mútuo para autorização de introdução no mercado de um novo medicamento, os Estados-Membros envolvidos não chegam a um acordo em relação ao desfecho do mesmo.

#### Artigo 29

4) “Se os Estados-Membros não chegarem a acordo no prazo de 60 dias referido no n.º 3, a Agência será imediatamente informada, a fim de ser aplicado o procedimento previsto nos artigos 32º, 33º e 34º.”

O Procedimento de Arbitragem deve ser iniciado pelo Estado-Membro de Referência, justificado pelo potencial risco para a saúde pública, sempre que não se atinja um entendimento no grupo de coordenação sobre o relatório de avaliação, o resumo das características do produto, a rotulagem ou folheto informativo, elaborado pelo Estado-Membro de referência.

É do interesse público e do interesse da Comunidade que as questões levantadas sobre potenciais riscos graves para a saúde pública sejam respondidas, e que todos os medicamentos autorizados na Comunidade cumpram os requisitos de qualidade, segurança e eficácia.

Um pedido de Reconhecimento Mútuo de uma Autorização de Introdução no Mercado ou um Pedido de Autorização Descentralizado pode ser retirado pelo requerente/titular de AIM a qualquer momento em qualquer Estado-Membro. Depois de ter sido levantada uma questão sobre um potencial risco grave para a saúde pública nos termos do artigo 29(1) por um Estado-Membro, a retirada do pedido em alguns dos Estados-Membros não irá parar o processo de consulta no seio do Grupo de Coordenação (CMDh). O procedimento só pode ser interrompido se o requerente/titular de AIM retirar o pedido/autorização de AIM em todos os Estados-Membros do EEE.

Se os Estados-Membros não chegarem a acordo no processo de Grupo de Coordenação, o Estado-Membro de referência irá submeter a questão à Agência Europeia e inicia-se então o Procedimento de Arbitragem Comunitária ao abrigo do Artigo 29 em sede de CHMP.

No Procedimento de Arbitragem, o Estado-Membro de Referência deve fornecer à Agência uma exposição pormenorizada da matéria em que os Estados-Membros em causa não têm sido capazes de chegar a acordo e as razões da sua discordância. A matéria referida à Agência deve basear-se num potencial risco grave para a saúde pública e deve ser precisa. Um formulário de notificação é enviado para o CHMP/EMA. Ao titular/requerente da AIM é fornecida uma cópia destas informações. Esta informação detalhada deve incidir sobre os seguintes elementos essenciais:

- Descrição do produto: as últimas versões disponíveis do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo concordadas durante o procedimento do grupo de coordenação;

- Descrição dos pontos remanescentes de desacordo, dando uma indicação clara das questões em discussão, nomeadamente as razões da discordância e uma proposta de perguntas a serem abordadas pelo requerente.

Além disso, o Estado-Membro de referência deve fornecer à Agência um relatório consolidado contendo o seguinte:

- Descrição do debate científico durante as várias fases do Reconhecimento Mútuo/Procedimento Descentralizado entre o Estado-Membro de referência e o Estado-Membro em causa, incluindo um breve resumo da resolução de outras questões importantes entre o dia 0 e o dia 60 do procedimento do grupo de coordenação e um resumo das discussões e dos resultados do processo de grupo de coordenação;

- Relatório de avaliação inicial do Estado-Membro de Referência e um relatório de avaliação atualizado de acordo com o procedimento do grupo de coordenação.

Este relatório será enviado ao requerente/titular de AIM no início do procedimento.

Assim que o(s) requerente(s)/titular(es) de AIM(s) é/são informado(s) de que o assunto foi referido para a Agência, devem apresentar à Agência uma cópia do pedido de AIM por ele(s) apresentado às autoridades competentes dos Estados-Membros interessados, contendo as informações e documentos referidos nos artigos 8, 10, 10a, 10b ou 10c e 11 ° da Diretiva 2001/83/CE.

### Âmbito da arbitragem

O CHMP é chamado a emitir um parecer sobre as preocupações que, de acordo com o relatório de avaliação e informações sobre o produto proposto pelo Estado-Membro de Referência, referem que a AIM do medicamento em causa pode apresentar um "potencial risco grave para a saúde pública". O termo "risco" relacionado ao uso de medicamentos é definido na Diretiva 2001/83/CE, artigo 1 °, refere-se ao risco relativo à qualidade, segurança ou eficácia do medicamento no que diz respeito à saúde dos doentes ou risco de saúde pública. Além disso, com base no artigo 29(2) da Diretiva 2001/83/CE, a Comissão adotou uma guideline para definir um potencial risco grave para a saúde pública.

Se o CHMP é questionado acerca um "potencial risco grave para a saúde pública", deverá considerar todos os aspetos subsequentes durante a avaliação, necessários para a elaboração do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, que será anexo ao parecer do CHMP e para a decisão da Comissão, tal como previsto nos artigos 32, 33 e 34 da Diretiva 2001/83/CE.

No caso de uma opinião positiva, um resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo serão anexados ao parecer do CHMP. Nos casos em que a avaliação do CHMP é restrita a partes limitadas do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, será possível ter no anexo da opinião apenas as partes que foram objeto de alteração durante o procedimento, juntamente com uma declaração que, para as restantes partes, o resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de coordenação. Também é possível que a avaliação do CHMP conclua que nenhuma modificação do resumo das características do medicamento,

rotulagem e folheto informativo seja necessária. Nesse caso, o anexo do referido parecer deve refletir essa conclusão.

No entanto, em situações em que as questões se referem a várias secções do RCM, um resumo completo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo será anexado à decisão. Mesmo em tais casos, os nomes fantasia, os nomes dos titulares e do estado de comercialização podem ser diferentes entre os Estados-Membros em causa.

Autorizações de Introdução no Mercado antes da conclusão do procedimento de arbitragem

De acordo com o artigo 29(6), quando não há possibilidade de alcançar um acordo no decorrer do procedimento do grupo de coordenação, “Estados-Membros que tiverem aprovado o relatório de avaliação, o projeto de resumo das características do medicamento e da rotulagem e folheto informativo do Estado-Membro de Referência podem, a pedido do requerente, autorizar o medicamento sem esperar que o resultado do procedimento previsto no artigo 32. Nesse caso, a autorização é concedida sem prejuízo da conclusão desse procedimento”. O resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo a serem abrangidos por estas AIMs devem ser os propostos pelo Estado-Membro de Referência ou, quando estes tenham sido objeto de alterações acordadas no âmbito do procedimento do grupo de coordenação, a última versão aí concordada.

#### 2.2.1.2 Artigo 30: Decisões Divergentes/Harmonização RCM do medicamento de referência

“Caso tenham sido apresentados dois ou mais pedidos da autorização de introdução no mercado para um dado medicamento (...) e os Estados-Membros tenham adotado decisões divergentes relativamente à sua autorização, suspensão ou revogação, um Estado-Membro, a Comissão, ou o requerente/titular da autorização de introdução no mercado podem submeter a questão ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano,(...) para que se aplique o procedimento previsto nos artigos 32º, 33º e 34º.”

O Artigo 30(1) da Diretiva 2001/83/CE pode ser aplicado a todas as autorizações de introdução no mercado que foram emitidos pelos Estados-Membros, tanto as chamadas "puramente nacional" (que não tenham sido objeto de qualquer procedimento

comunitário) como as AIMS emitidas na sequência de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado.

Artigo 30(1) pode ser invocado, por exemplo, nos seguintes casos:

- Sempre que um determinado medicamento foi autorizado a nível nacional em dois ou mais Estados-Membros e as autorizações divergem;
- Sempre que um medicamento em particular com AIM nacional em alguns ou todos os Estados-Membros, for suspensa ou revogada por motivos de qualidade, segurança ou eficácia;
- Sempre que um determinado medicamento é autorizado a nível nacional em alguns ou todos os Estados-Membros e uma das autorizações posteriormente sofre alterações, apresentando divergência em relação a outras AIMS.

De acordo com artigo 30(2) da Diretiva 2001/83/CE, "a fim de promover a harmonização das autorizações para os medicamentos autorizados na Comunidade, os Estados-Membros, a cada ano, apresentam ao grupo de coordenação (CMD(h)) uma lista de medicamentos para os quais um resumo das características do medicamento harmonizado deverá ser elaborado. O grupo de coordenação deve estabelecer uma lista, tendo em conta as propostas de todos os Estados-Membros, que envia para a Comissão. A Comissão ou um Estado-Membro, de acordo com a Agência e tendo em conta as opiniões das partes interessadas, pode submeter esses medicamentos ao Comité em conformidade com o primeiro parágrafo".

Assim, o "procedimento de Arbitragem - decisão divergente" pode ser utilizado como uma ferramenta para a harmonização do resumo das características do medicamento referido no segundo parágrafo do artigo 30.

A Arbitragem só pode ser interrompida se o titular de AIM retirar as autorizações de comercialização em causa de todos os mercados do EEE. Esta condição aplica-se independentemente de o processo ter sido desencadeado pela Comissão Europeia, por um Estado-Membro ou pelo titular da autorização de comercialização.

O Estado-Membro, requerente/titular de AIM ou a Comissão enviam as perguntas para o CHMP para consideração, juntamente com uma explicação detalhada do problema levantado. As divergências têm de ser apresentadas e descritas para apoiar a notificação da arbitragem. Um formulário de notificação é fornecido ao CHMP/EMA.

Se o procedimento foi solicitado por um Estado-Membro ou pela Comissão, o requerente/titular de AIM deve ser informado do procedimento.

Se o processo foi iniciado pelo requerente/titular de AIM, antes de fazer uma consulta nos termos do artigo 30(1), ele é recomendado a ter uma reunião pré-Arbitragem com a EMA. Estas reuniões também são possíveis nos casos em que o procedimento é solicitado por um Estado-Membro ou pela Comissão.

Após a notificação, o requerente/titular de AIM e os Estados-Membros interessados apresentam à Agência todas as informações relevantes para o procedimento. Em particular, o requerente/titular de AIM é solicitado a enviar cópias das partes relevantes dos dossiês das AIM nacionais nos Estados-Membros em causa.

#### Âmbito da arbitragem

O CHMP é chamado a emitir um parecer sobre os pontos de divergência entre as decisões nacionais, com base na questão submetida relativa a um determinado medicamento.

O objetivo da arbitragem é resolver as divergências entre as decisões nacionais, e, portanto, este procedimento de Arbitragem leva a uma harmonização plena do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.

Algumas diferenças podem, no entanto, permanecer, tais como nomes de fantasia, nomes dos titulares e questões relativas à comercialização.

#### 2.2.1.3 Artigo 31: Interesse Comunitário /Arbitragem de classe ou substância ativa

“Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário, os Estados-Membros, a Comissão, o requerente ou o titular da autorização submetem a questão ao Comité, com vista à aplicação do procedimento previsto no artigo 32º, 33º e 34º, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação da autorização de introdução no mercado, ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender às informações obtidas em conformidade com o título IX.”

O artigo 31 afirma que os Estados-Membros, a Comissão ou o requerente/titular de AIM do medicamento em causa, devem desencadear um procedimento de Arbitragem

sempre que os interesses da Comunidade estejam envolvidos, antes de ser tomada uma decisão sobre um pedido de AIM, ou sobre a suspensão ou revogação de uma AIM ou sobre qualquer outra alteração aos termos da autorização de introdução no mercado que seja necessária, em particular informações sobre farmacovigilância.

#### Âmbito da arbitragem

Esta Arbitragem deve ser iniciada em casos específicos em que os interesses da Comunidade estão envolvidos. A expressão "interesse da Comunidade" refere-se particularmente aos interesses de saúde pública relacionados com medicamentos no mercado comunitário, à luz da qualidade, segurança e eficácia e à livre circulação de medicamentos no interior da Comunidade.

Sempre que um Estado-Membro ou a Comissão ou requerente/titular de AIM invocam o artigo 31, devem identificar devidamente os interesses relevantes da Comunidade e definir a forma como eles estão envolvidos.

Um artigo 31 pode dizer respeito apenas a um medicamento ou a uma classe de medicamentos (uma substância ativa, que está presente em vários medicamentos diferentes, com diferentes nomes de fantasia e titulares de AIM diferentes, ou diferentes substâncias ativas e medicamentos pertencentes a mesma classe terapêutica) - também chamado de "Arbitragem de classe".

Quando a Arbitragem diz respeito a uma série de medicamentos ou uma classe terapêutica, disposições específicas do artigo 31 (2) serão aplicadas. Neste caso, a legislação prevê expressamente que a Agência/CHMP pode limitar o procedimento a certas partes específicas da AIM.

Uma vez iniciado o procedimento de Arbitragem, este só pode ser interrompido se o requerente/titular da AIM retirar as AIMS em causa de todos os mercados do EEE. Esta condição aplica-se independentemente de o processo ter sido desencadeado pela Comissão Europeia, por um Estado-Membro ou pelo titular de AIM.

O Estado-Membro, requerente/titular de AIM ou a Comissão identificam claramente a questão submetida ao CHMP para consideração, juntamente com uma explicação detalhada dos problemas em questão e quais os interesses comunitários envolvidos. Um formulário de notificação é enviado para o CHMP/EMA.

Se o procedimento é iniciado por um Estado-Membro ou pela Comissão, os requerentes/titulares de AIM devem ser informados sobre as questões levantadas na Arbitragem.

Se a Arbitragem é iniciada pelo requerente/titular da AIM, é recomendável ter uma reunião pré-Arbitragem com a EMA. Estas reuniões entre requerente/titular da AIM e a EMA também são possíveis nos casos em que a Arbitragem é iniciada por um Estado-Membro ou pela Comissão.

Após o início do procedimento de arbitragem, os Estados-Membros e os requerentes/titulares de AIM deverão enviar à Comissão todas as informações relevantes relacionadas com o medicamento.

O CHMP é solicitado a emitir um parecer sobre uma questão que envolve os interesses da Comunidade. No entanto, o CHMP pode considerar outros aspetos além dos expressamente referidos no procedimento de Arbitragem, que serão úteis para avaliar a segurança, qualidade e eficácia do medicamento em questão. É também importante reunir o máximo de informação possível, no sentido de produzir um resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo completamente harmonizados. Algumas diferenças podem, no entanto, permanecer, tais como nomes de fantasia, nomes dos titulares e estatuto jurídico.

Se a questão submetida ao Comité disser respeito a um grupo de medicamentos ou uma classe terapêutica, a Agência poderá limitar o procedimento a certas partes específicas da autorização. Se a Agência decidir limitar o procedimento, desta forma, apenas secções específicas do RCM serão harmonizadas, com as alterações correspondentes na secção respetiva do folheto informativo e rotulagem.

Assim temos como consequência que, uma Arbitragem artigo 35, só se aplica a medicamentos abrangidos pelos procedimentos de autorização referidos no capítulo 4 da Diretiva 2001/83/CE (isto é, o Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado) ou quando, tendo sido concedidas autorizações puramente nacionais, tenham sido objeto de uma Arbitragem com harmonização total. Quando se desenrolou um procedimento de Arbitragem comunitário para chamadas AIMS "puramente nacionais", e cuja avaliação tenha sido limitada a partes específicas das autorizações, os Estados-Membros podem continuar a efetuar alterações usando os procedimentos nacionais.

Os medicamentos autorizados por via Centralizada, pertencentes a uma classe que esteja sujeita a artigo 31, poderão ser avaliados por um procedimento paralelo de acordo com o artigo 20 do Regulamento (CE) n.º 726/2004 desencadeado pela Comissão.

#### 2.2.1.4 Artigos 35, 36: Arbitragem de Follow-up /Arbitragem de Alterações

##### Artigo 35

“1. Qualquer pedido do titular da autorização de introdução no mercado destinado a alterar os termos da autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento em questão.

Depois de consultar a Agência, a Comissão tomará as disposições necessárias para a análise de alterações aos termos da autorização de introdução no mercado.”

“2. No caso de arbitragem submetida à Comissão, as medidas previstas nos artigos 32º, 33º e 34º aplicam-se mutatis mutandis às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado.”

##### Artigo 36, alínea 1

“Caso um Estado-Membro considere necessário, para proteger a saúde pública, alterar os termos de uma autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo, suspendê-la ou revogá-la, submeterá de imediato a questão à Agência, a fim que sejam aplicados os processos previstos nos artigos 32º, 33º e 34º.”

Estas Arbitragens, conhecidas como procedimentos de "follow-up", podem ser desencadeadas por um Estado-Membro ou pelo titular de AIM e dizem respeito a medicamentos a que tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado, através de procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado ou que tenham sido objeto de harmonização como resultado de um procedimento de Arbitragem.

Medicamentos a que tenham sido concedidas AIMs puramente nacionais e que foram objeto de uma harmonização parcial posterior limitada apenas às indicações clínicas do resumo das características do produto (na aceção dos n.ºs 48 e 49 do acórdão do

Tribunal Europeu de Justiça no caso C-39/03) não podem estar sujeitos a procedimentos de Arbitragem "follow-up".

Um Estado-Membro pode desencadear um procedimento de "follow-up" nas seguintes situações:

- Após a rejeição de uma variação do tipo IB, por referência ao artigo 35º da Diretiva 2001/83/CE e artigo 5º (11) do Regulamento (CE) n.º 1084/2003;

- Quando o Reconhecimento Mútuo através de uma ou mais autoridades nacionais competentes, do projeto de decisão do Estado-Membro de Referência, para uma alteração do tipo II não é possível, por referência ao artigo 35º da Diretiva 2001/83/CE e artigo 6 (12) do Regulamento (CE) n.º 1084/2003;

- Quando se considera uma alteração, suspensão ou revogação de uma AIM, harmonização necessária para a proteção da saúde pública, por referência ao artigo 36º da Diretiva 2001/83/CE.

O titular da AIM pode desencadear um procedimento de "follow-up" nas seguintes situações:

- Após a rejeição de uma alteração do tipo IB, por referência ao artigo 35º da Diretiva 2001/83/CE e artigo 5º (11) do Regulamento (CE) n.º 1084/2003;

- Quando as autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos pelo pedido são da opinião de que a alteração do tipo II não pode ser aceite, por referência ao artigo 35º da Diretiva 2001/83/CE e 6 (13) do Regulamento (CE) n.º 1084/2003.

Uma vez iniciada a Arbitragem, o procedimento só pode ser interrompido se o titular de AIM (s) retirar as AIMs em causa de todos os mercados do EEE. A mesma condição aplica-se a procedimentos desencadeados pelo titular da AIM.

As etapas processuais do artigo 35 e artigo 36 correspondem ao procedimento seguido no artigo 29 e artigo 31, respetivamente.

De acordo com o princípio geral de que a harmonização alcançada deve ser mantida, a legislação comunitária farmacêutica criou um mecanismo de arbitragem que visa resolver as divergências que possam surgir entre os Estados-Membros após esta mesma harmonização.

Conforme previsto no artigo 6 (12) do Regulamento (CE) n.º 1084/2003, o procedimento previsto no artigo 35 (2) da Diretiva 2001/83/CE (ou seja, o processo de encaminhamento para CHMP) é aplicável quando não foi possível alcançar um acordo

no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo para uma alteração aos termos de AIM.

O artigo 36 aplica-se quando um Estado-Membro considera que a alteração de uma AIM que tenha sido concedida em conformidade com as disposições do capítulo 4 da Diretiva 2001/83/CE (Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado) ou a sua suspensão/revogação, é necessária para a proteção da saúde pública. O CHMP é chamado a emitir um parecer sobre esta questão no enquadramento do procedimento.

O CHMP deve limitar o seu parecer à questão prejudicial, uma vez que a harmonização já foi alcançada.

No entanto, o CHMP pode considerar outros aspetos além dos expressamente referidos no procedimento, nos casos em que a arbitragem foi iniciada por motivos de proteção da saúde pública, esta segurança deve ser garantida.

A partir de 1 de janeiro de 2010, o Regulamento 1084/2003/CE foi substituído pelo Regulamento 1234/2008/CE.

Conforme previsto no artigo 13 do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, nos casos em que não seja possível reconhecer uma decisão, em conformidade com o n.º 4 do artigo 10.º, ou a aprovação de um parecer, em conformidade com a alínea b) do n.º 8 do artigo 20.º, devido a um potencial risco grave para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos para uso humano, ou, no caso dos medicamentos veterinários, devido a um potencial risco grave para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, uma autoridade competente solicita que a questão objeto de discordância seja comunicada sem demora ao grupo de coordenação. A parte discordante expõe detalhadamente os fundamentos da sua posição a todos os Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

Às questões objeto de divergência referidas aplicam-se os n.ºs 3, 4 e 5 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, ou os n.ºs 3, 4 e 5 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE.

#### 2.2.1.5 Medidas unilaterais urgentes a serem tomadas pelos Estados-Membros

##### Artigo 107: Medidas urgentes de farmacovigilância

Quando as preocupações sobre um medicamento têm uma dimensão europeia (ou seja, o produto é autorizado em mais de um Estado-Membro) ou quando surge divergência, entre os Estados-Membros sobre a necessidade de alterar, suspender ou revogar a AIM, estas questões devem ser resolvidas a nível europeu, dentro dos mecanismos de

arbitragem comunitária descritos acima. Ações nacionais unilaterais não são, portanto aceitáveis.

No entanto, a legislação farmacêutica comunitária reconhece a necessidade de medidas unilaterais, em casos excepcionais. Quando uma ação urgente é essencial para proteger a saúde pública é necessário tomar medidas extraordinárias até que seja aprovada uma ação definitiva. De acordo com o artigo 36 (2) da Diretiva 2001/83/CE, nestes casos específicos, os Estados-Membros podem adotar medidas nacionais temporárias, suspendendo a comercialização/utilização de um medicamento. Estes devem informar a Comissão, a Agência e os outros Estados-Membros o mais tardar no dia útil seguinte, não só da medida urgente a adotar, mas também das razões para tal medida.

Além disso, deve notar-se que o artigo 107 da Diretiva 2001/83/CE estabelece a obrigação de cada Estado-Membro informar a Agência, os outros Estados-Membros e o titular da AIM da necessidade de qualquer alteração ou da suspensão ou revogação, de acordo com as guidelines previstas no artigo 106 (1) da mesma diretiva, de uma AIM de qualquer medicamento-até mesmo autorizados por procedimento nacional-resultante da avaliação dos dados de farmacovigilância. Artigo 107 (2) da Diretiva 2001/83/CE também permite a suspensão da AIM pelos Estados-Membros, sempre que são invocadas medidas urgentes para proteger a saúde pública. No caso de esta ação ser tomada, o Estado-Membro deve informar a Agência, a Comissão e os outros Estados-Membros o mais tardar no dia útil seguinte.

Quando a Agência é informada, com base no artigo 107, que um Estado-Membro considera a suspensão ou revogação de uma AIM, ou que a ação já foi concretizada pelo Estado-Membro, o CHMP elabora um parecer com o objetivo de resolver a questão. Com base em tal parecer, a Comissão pode solicitar aos Estados-Membros onde o produto é autorizado que tomem imediatamente medidas provisórias, enquanto se espera a adoção de medidas finais, que devem seguir o procedimento previsto no artigo 121 (3). Quando a Agência é informada, com base no artigo 107, que um Estado-Membro está a considerar uma alteração a uma AIM, o CHMP poderá, a pedido de um Estado-Membro, elaborar um parecer para resolver a questão.

De acordo com a Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/EC que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso

humano, o artigo 36.º é suprimido aplicando-se assim o artigo 31.º ou os artigos 107.ºI a 107.ºK.

O artigo 31.º pode ser iniciado por um EM, CE ou requerente/TAIM e aplica-se quando há interesse da União; se baseado numa questão de farmacovigilância ocorre avaliação pelo PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), nos casos urgentes aplicam-se os artigos 107.ºI a 107.ºK.

### **Procedimento de urgência da União**

Artigos 107.ºI a 107.ºK podem ser iniciados pelo EM ou CE caso se considere necessário tomar medidas urgentes como: suspensão/revogação da AIM, proibição do fornecimento do medicamento; indeferimento do pedido de renovação; no caso de uma nova contraindicação, redução da dose recomendada ou restrição das indicações terapêuticas ou ainda, quando o TAIM, com base em questões de segurança, interrompe a introdução no mercado ou toma medidas para retirar a AIM. No âmbito destes procedimentos podem ser incluídos vários medicamentos/grupo farmacoterapêutico e AIM procedimento nacional, reconhecimento mútuo, descentralizado e centralizado; no caso de uma AIM existente num único EM, não há lugar a procedimento da União.

Sempre que há necessidade de ações urgentes para proteção da saúde pública os EM podem suspender a AIM ou utilização do medicamento após início do procedimento; em qualquer fase do procedimento há possibilidade de adoção de medidas temporárias.

Após avaliação pelo PRAC, é emitida uma recomendação no prazo de 60 dias. O comité poderá considerar que: não são necessárias avaliações/medidas adicionais; o TAIM deve efetuar outra avaliação de dados; é necessário submeter um estudo de segurança pós-autorização; devem ser aplicadas pelo EM/TAIM medidas de minimização dos riscos; a AIM deve ser suspensa/revogada/não renovada ou alterada.

A recomendação do PRAC é analisada pelo CMDh/CHMP (conforme aplicável) e no prazo de 30 dias é emitido um parecer. No caso de o parecer ser divergente da recomendação do PRAC, esta é enviada à CE em anexo ao parecer, A Decisão final é emitida pela Comissão Europeia.

A legislação farmacêutica comunitária criou ainda um mecanismo através do qual os Estados-Membros podem referir certas matérias para o Comité para Medicamentos à Base de Plantas (*Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC)*) da Agência

Europeia do Medicamento, mas que não leva a um Procedimento Comunitário vinculativo. Estas situações estão previstas em:

Artigo 16c(1)(c) da Diretiva 2001/83/EC (“Adequacy of evidence of the long standing use referral”)

Artigo 16c(4) da Diretiva 2001/83/EC (“Traditional use less than 15 years referral”)

Estes Procedimentos de Arbitragem referidos para o HMPC levam à emissão de uma opinião e em alguns casos o Artigo 16c (4) podem levar a elaboração de uma monografia que deverá posteriormente ser tida em conta pelo Estados-Membros.

**2.2.2 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º1084/2003 de 3 de junho de 2003** estabelecem-se os seguintes Procedimentos de Arbitragem:

**2.2.2.1 Artigo 5 (11)**

Este tipo de Arbitragem é estabelecido para medicamentos autorizados por Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou por Procedimento Descentralizado, sempre que existe desacordo entre os Estados-Membros relativamente a uma alteração aos termos de AIM (tipo IB).

**2.2.2.2 Artigo 6 (12) e 6 (13)**

Este tipo de Arbitragem é estabelecido para medicamentos autorizados por Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou por Procedimento Descentralizado, sempre que existe desacordo entre os Estados-Membros relativamente a uma alteração aos termos de AIM (tipo II).

O Regulamento 1084/2003/CE foi substituído pelo Regulamento 1234/2008/CE, que está em vigor desde 1 de janeiro de 2010.

**2.2.3 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º1234/2003 de 24 de novembro de 2008** estabelece-se o seguinte Procedimento de Arbitragem:

**2.2.3.1 Artigo 13**

Este tipo de Arbitragem é estabelecido para medicamentos autorizados por Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou por Procedimento Descentralizado, sempre

que existe desacordo entre os Estados-Membros relativamente a uma alteração aos termos de AIM (Tipo II).

**2.2.4 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004** estabelecem-se os seguintes Procedimentos de Arbitragem:

#### 2.2.4.1 Artigo 20

Este tipo de Arbitragem é estabelecido para medicamentos autorizados por Procedimento Centralizado. O *outcome* deste procedimento é publicado com o EPAR (*European Public Assessment Report*) do medicamento no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

**2.2.5 Ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006** estabelecem-se os seguintes Procedimentos de Arbitragem:

#### 2.2.5.1 Artigo 29 (pediátrico)

Este tipo de Arbitragem pode ser iniciado pelo titular da AIM quando é pedida uma nova indicação terapêutica, nova forma farmacêutica ou nova via de administração para uso numa população pediátrica para um medicamento autorizado ao abrigo da Diretiva 2001/83/CE.

### **2.3. Aspectos processuais gerais**

Não obstante as disposições legais descritas abaixo (artigos 32, 33 e 34º da Diretiva 2001/83/CE, alterada), sugere-se a realização de algumas etapas processuais preliminares, a fim de agilizar o funcionamento do processo de consulta comunitária. Antes de se iniciar o procedimento de Arbitragem, é fortemente recomendável que se envie uma notificação à EMA pelo titular/requerente da autorização de introdução no mercado ou Estado-Membro, que deve incluir:

- Os motivos pelos quais se justifica o início de Arbitragem;

- Identificação clara e concisa da questão a ser remetida para o CHMP, indicando o medicamento em questão, formas farmacêuticas e/ou dosagem, via de administração requerente/titular de autorização de introdução no mercado;
- Proposta de documentação a ser fornecida para suporte da arbitragem;
- Se for o caso, pode ser solicitada uma reunião prévia com a Agência para discutir questões regulamentares e processuais relacionadas com a Arbitragem.

Quando uma questão é remetida para o CHMP, é solicitado a cada Estado-Membro que coloque à disposição da Agência, antes do final da primeira reunião do CHMP após início do procedimento de Arbitragem, uma lista dos nomes do(s) medicamento(s) afetados pela arbitragem (incluindo pedidos de AIM), juntamente com informação sobre o respectivo requerente/titular AIM, a dosagem, da forma farmacêutica e via de administração.

No caso de Arbitragens artigo 29, desencadeadas num quadro de procedimento de reconhecimento mútuo uso repetido, a lista dos nomes de medicamentos afetados pela Arbitragem deve incluir também aqueles autorizados pelo procedimento de reconhecimento mútuo anterior.

Um Estado-Membro ao iniciar um procedimento de Arbitragem, deve apresentar todas as informações disponíveis sobre o medicamento e, dependendo do tipo de Arbitragem, toda a informação referente à questão remetida para o CHMP. Nos casos em que a Arbitragem dá lugar a revogação ou a suspensão da comercialização de um medicamento num Estado-Membro, esse Estado-Membro deve enviar imediatamente todas as informações relativas a esta ação para os membros do CHMP, para as autoridades competentes dos outros Estados-Membros e para a Agência.

Nos procedimentos iniciados pelo requerente/titular de autorização de introdução no mercado, a Arbitragem deve ser acompanhada por relatórios de peritos redigidos em concordância com a legislação em vigor e atualizados com os dados que suportam os motivos para Arbitragem. Além disso, o requerente/titular de AIM deve garantir que todas as informações disponíveis sobre o assunto em questão são encaminhadas para os membros do CHMP, para as autoridades competentes dos Estados-Membros e para a Agência. De forma a garantir uma boa execução dos requisitos acima mencionados, a Agência irá informar o requerente/titular de AIM para cada procedimento, relativamente à documentação necessária, bem como o número de cópias a ser enviado para o relator, Correlator e outros membros do CHMP.

Para os procedimentos de Arbitragem artigo 30 (1) e artigo 31, iniciados pelo requerente/titular de AIM, a Agência informará o requerente/titular de AIM da taxa apropriada a ser paga.

#### Organização do trabalho dentro do CHMP / EMA

O CHMP nomeia um dos seus membros para atuar como relator. A nomeação de um relator e, se for o caso, de um correlator é feita pelo CHMP tendo em conta uma análise caso a caso. Em casos de uma "Arbitragem de classe", de acordo com artigo 31 (2), não é necessário nomear um (co-) relator para cada medicamento. Normalmente temos um relator que assume um papel de “chefia” mais de um correlator (s) nomeados para uma classe de produtos. Uma vez efetuada a nomeação dos (co-) relatores, a Agência informa o requerente/titular de AIM e é também comunicado o nome do líder da equipa que irá gerir o processo a nível da Agência (*PTL - Product Team Leader*). O CHMP pode igualmente designar peritos independentes para aconselhamento sobre assuntos específicos. Nestes casos, o Comité define as suas tarefas e especifica o prazo para a conclusão das mesmas.

Para Arbitragens desencadeadas por um Estado-Membro ou pela Comissão, na primeira reunião do CHMP após o início do procedimento, o CHMP formula as perguntas a serem enviadas ao requerente/titular de autorização de introdução no mercado e discute, com base na proposta do notificador a documentação a ser enviada ou realmente necessária.

Para Arbitragens desencadeadas pelo requerente/titular de autorização de introdução no mercado, na primeira reunião do CHMP após o início do procedimento, o CHMP começa a avaliação das questões referidas. Uma lista de questões pode ser adotada no dia 30 do procedimento.

O CHMP pode ainda ter em conta quaisquer outras informações existentes relativas à qualidade, segurança e eficácia do medicamento em causa e que possam ajudar a avaliação.

De ressaltar que todos os membros do CHMP são igualmente envolvidos na questão submetida ao CHMP. Eles tomam parte no processo de avaliação e na adoção de opinião, independentemente do Estado-Membro que tenha sido designado como membro do CHMP, e da situação do medicamento nos Estados-Membros.

#### Audiência do requerente/titular da AIM

Antes de emitir seu parecer, o CHMP dá oportunidade ao requerente/titular de AIM de apresentar explicações orais ou escritas.

#### Calendário e *clockstop*

Após a notificação para Arbitragem, o CHMP considera a questão e emite um parecer fundamentado, no prazo de 60 dias a contar da data de Arbitragem.

Para Arbitragens artigo 30 e artigo 31, o CHMP pode prolongar esse prazo para 150 dias, tendo em conta os pontos de vista do requerente/titular de AIM.

Para todos os procedimentos de Arbitragem, em caso de urgência, sob proposta do seu presidente, o CHMP pode acordar um prazo mais curto.

Os momentos previstos, dentro do calendário de referência abaixo são definidos como as principais etapas do processo de Arbitragem. Podem ser alteradas a fim de refletir as particularidades de uma arbitragem ou para dar resposta aos interesses da empresa quando necessário. Os pontos temporais referem-se a dias úteis, isto é, corresponde ao tempo real que o CHMP leva para avaliar os dados fornecidos. O CHMP não poderá exceder o prazo global previsto na legislação.

O CHMP pode, no entanto, suspender o tempo limite de 60/150 dias (*clock-stop*), a fim de permitir ao requerente/Titular da AIM preparar as respostas à lista de perguntas formulada pelo CHMP, lista de questões remanescentes ou uma explicação oral (caso se aplique).

#### Arbitragem iniciada por um Estado-Membro ou pela Comissão - calendário para o procedimento

Dia 0 – Notificação para o procedimento de Arbitragem comunitária para a secretaria CHMP/EMA

Dia 1 - Primeira reunião de CHMP após a notificação da Arbitragem. O CHMP discute a questão da arbitragem durante a reunião plenária. É nomeado/confirmado o Relator/(Co)-relator, conforme o caso

Aprovação da lista de perguntas do CHMP a ser abordada pelos requerente(s)/TAIM e respetivo calendário

*Clock stop* - Para os requerente(s)/TAIM responderem à Lista de perguntas do CHMP

*Clock re-start*

(Dia 2) - Após a apresentação de respostas (de acordo com as datas publicadas) (e se for o caso, incluindo RCM, Rotulagem e FI em Inglês)

Aprovação do calendário do CHMP para o resto do procedimento

Dia 20 - O Relator e Co-Relator (s) fazem circular um relatório sobre as respostas dadas pelos requerente(s)/TAIM, e se for o caso, com o projeto de RCM/rotulagem/FI a serem anexados ao parecer

Dia 25 - comentários dos membros do CHMP sobre o relatório de avaliação e projeto de RCM/Rotulagem/FI (se aplicável)

Dia 30 – Discussão no plenário CHMP:

Aprovação do parecer do CHMP, ou aprovação de uma lista de questões remanescentes a serem respondidas por escrito e/ou explicação oral

*Clock stop* - Se necessário, para a preparação e apresentação de respostas escritas e/ou explicações orais

*Clock re-start* - Se necessário, após a apresentação de esclarecimentos por escrito (de acordo com as datas de apresentação publicados) e/ou no momento de explicações orais

Dia 60 – Adoção do parecer do CHMP (com respetivos anexos, como previsto no artigo 32º da Diretiva 2001/83/CE)

Arbitragem desencadeada pelos requerente(s)/titular(es) de autorização de introdução no mercado - calendário para o procedimento

Como, em princípio, não há lista de questões, no dia 1 do procedimento o calendário é o seguinte:

Dia 0 - Notificação para o procedimento de Arbitragem comunitária para a secretaria do CHMP/EMA

Dia 1 - Primeira reunião de CHMP após a notificação da Arbitragem e submissão de documentação relevante pelo requerente/TAIM. O CHMP discute a questão apresentada durante a reunião plenária. É nomeado/confirmado o Relator/(Co)-relator. Adoção do calendário de CHMP. Não há adoção de lista de perguntas.

Dia 20 - Relator e Co-Relator circulam um relatório de avaliação baseado nos dados apresentados pelo requerente/MAH e, se aplicável, comentários sobre a proposta RCM/Rotulagem/FI

Dia 25 - comentários dos membros do CHMP ao relatório de avaliação e projeto RCM/Rotulagem/FI (se aplicável)

Dia 30 - Discussão no plenário de CHMP:

Aprovação do parecer do CHMP, ou Aprovação da lista de perguntas do CHMP a serem respondidas por escrito e/ou explicação oral

*Clock stop* - Se necessário, para a preparação e apresentação de explicações orais

*Clock re-start* - Se necessário, após a apresentação de esclarecimentos por escrito (de acordo com as datas de apresentação publicados) e/ou no momento de explicações orais  
Dia 60 – Adoção do parecer do CHMP (com respetivos anexos, como previsto no artigo 32º da Diretiva 2001/83/CE)

#### Mecanismo de reavaliação da Opinião do CHMP

A opinião emitida pelo CHMP pode ter implicações para o requerente/TAIM, ou seja, quando o CHMP considera que:

- O pedido não satisfaz os critérios de autorização, ou
- O resumo das características do medicamento proposto pelo requerente/TAIM nos termos do artigo 11º da Diretiva 2001/83/CE deve ser alterado, ou
- A AIM deve ser concedida sob certas condições, consideradas essenciais para a utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo a farmacovigilância, ou
- A AIM deve ser suspensa, alterada ou revogada. Uma vez que o parecer do CHMP é aprovado, a Agência informa imediatamente o requerente/titular de autorização de introdução no mercado.

Dentro de 15 dias a contar da receção do parecer, o requerente/TAIM pode notificar a Agência, por escrito da sua intenção de solicitar uma reavaliação do parecer. Nesse caso, são enviados os fundamentos detalhados para este pedido à Agência no prazo de 60 dias após o receção do parecer.

Num período de 60 dias a contar da receção dos fundamentos detalhados para o pedido, o CHMP deve reexaminar a sua opinião. Será nomeado um novo relator e, se necessário, um novo correlator (diferentes dos designados para emitir o parecer inicial). O relator (e correlator quando for o caso) é responsável por fazer uma avaliação dos fundamentos indicados para reavaliação. Cada um dos motivos para reavaliação deve ser tratado separadamente e uma conclusão fundamentada sobre todos os pontos relevantes deve ser incluída no relatório de avaliação.

Se no prazo de 15 dias após a receção do parecer pelo requerente/TAIM, não houver uma notificação por escrito à Agência requerendo uma reavaliação, o parecer torna-se automaticamente no parecer final.

#### Parecer final

No prazo de 15 dias a contar da aprovação do parecer final do CHMP, a Agência encaminha o parecer para os Estados-Membros, Comissão e requerente/TAIM,

juntamente com um relatório descrevendo a avaliação do processo de consulta sobre o medicamento e apresentando justificação para as conclusões.

As conclusões da reavaliação são uma parte integrante da avaliação e devem ser integradas no relatório final de avaliação que será anexado ao parecer e serem refletidas nas conclusões científicas.

No caso de o parecer ser favorável à concessão, manutenção ou alteração de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, nos termos do artigo 32 (5) da Diretiva 2001/83/CE, os seguintes documentos devem ser anexados à opinião:

- i. Lista dos medicamentos e titulares de autorização de introdução no mercado implicados no procedimento;
- ii. Projeto de resumo das características do produto;
- iii. Quaisquer condições que afetem a autorização consideradas essenciais para a utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo a farmacovigilância, se aplicável;
- iv. Detalhes de quaisquer condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento, se aplicável;
- v. O texto proposto de rotulagem e folheto informativo;
- vi. Conclusões científicas que justificam o resultado da arbitragem.

Os requerentes são aconselhados a ter em consideração o design e *layout* das informações a serem incluídas no folheto informativo e qualquer consulta associada a grupos-alvo de doentes "teste de legibilidade" para garantir que a informação é legível, clara e fácil de usar.

Nos casos de uma arbitragem artigo 29 ou 31(2), onde apenas partes do resumo das características do medicamento e as partes correspondentes da rotulagem e folheto informativo são harmonizados apenas estes serão anexados ao parecer. O mesmo se aplica em caso de arbitragens *follow-up*.

Além disso, nas situações em que não se encontram previstas alterações ao resumo das características do medicamento, rotulagem ou folheto informativo, o anexo deve incluir uma declaração nesse sentido.

No caso de um parecer que recomende a suspensão ou revogação da AIM para o medicamento em questão, as “conclusões científicas e fundamentos para a suspensão ou revogação da AIM” são anexadas ao parecer, bem como as condições para o levantamento da suspensão.

Condições e restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento dirigidas ao requerente/TAIM de acordo com artigo 32(4)(c) e (5)(b) e (c), da Diretiva 2001/83/EC

Nos casos previstos no artigo 32(4)(c) e (5)(b) e (c) da Diretiva 2001/83/CE, a autorização deve ser concedida sob certas condições, atendendo às condições consideradas essenciais para a segurança e uso eficaz do medicamento, incluindo a farmacovigilância ou outras restrições ou condições recomendadas relativamente à utilização segura e eficaz do medicamento.

A opinião/relatório de avaliação do CHMP devem portanto incluir justificação para as condições propostas, isto é, prazos a serem mantidos e detalhes dos relatórios, incluindo os aspetos de farmacovigilância (plano de gestão de risco) relatórios a serem apresentados para garantir a monitorização da AIM. O *follow-up* das condições impostas é habitualmente monitorizado pelos Estados-Membros e apenas em casos excepcionais pelo CHMP.

Processo de decisão a nível comunitário

Após a receção do parecer final do CHMP, a Comissão inicia o processo comunitário de tomada de decisão.

A decisão será comunicada para informação ao requerente/titular de autorização de introdução no mercado. Os Estados-Membros são obrigados a conceder, manter, suspender ou retirar / revogar a AIM, ou ainda alterar os termos da AIM, de forma a cumprir a decisão da Comissão Europeia, dentro de 30 dias da sua notificação e são obrigados a informar a Comissão e Agência das medidas adotadas.

Quando a decisão prevê a concessão ou manutenção da AIM, os documentos anexos à decisão são: a lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagem e vias de administração do medicamento e seus requerentes ou titulares de AIM nos Estados-Membros, o resumo das características do produto, o texto da rotulagem e folheto informativo, as conclusões científicas e, conforme o caso, qualquer condição que afete a autorização considerada essencial para a utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo aspetos de farmacovigilância, bem como quaisquer condições ou restrições no que diz respeito à utilização segura e eficaz do medicamento.

Quando a decisão prevê a suspensão da autorização de introdução no mercado, as condições para o levantamento da suspensão também serão anexadas.

## Consequências de uma decisão da Comissão Europeia na sequência de uma arbitragem de CHMP

Cada Estado-Membro compreende requisitos nacionais para a implementação da decisão da Comissão.

### Ações a serem tomadas pelos Estados-Membros, após uma Arbitragem

As decisões da Comissão na sequência de um procedimento de Arbitragem comunitária são dirigidas a todos os Estados-Membros.

As Decisões da Comissão na sequência de um procedimento de Arbitragem comunitária são vinculativas para os Estados-Membros diretamente envolvidos no processo de avaliação (esta deve ser implementada no prazo de 30 dias a contar da data de notificação e deve ser informada a Comissão e a EMA).

O titular de AIM deve, tomar as diligências necessárias para que os Estados-Membros possam fazer cumprir a decisão num prazo de 30 dias após a sua notificação, por exemplo, fornecer quaisquer traduções necessárias. Após um procedimento de Arbitragem com um parecer positivo sobre concessão ou manutenção de uma AIM, os Estados-Membros envolvidos, devem alterar os termos da autorização de introdução no mercado, conforme necessário, para fazer cumprir a decisão da Comissão no prazo de 30 dias após a sua notificação.

Quando a opinião é de que uma autorização de introdução no mercado deve ser suspensa ou revogada, os Estados-Membros onde o medicamento está autorizado devem suspender ou revogar a AIM. O mesmo se aplica quando o parecer da Comissão é de que um pedido de AIM deve ser recusado.

Nos Estados-Membros não diretamente envolvidos no processo, nenhuma ação imediata é necessária uma vez que não existam pedidos pendentes ou AIM para o medicamento em questão. Estes Estados-Membros, devem no entanto, como destinatários da decisão, considerar se é necessária alguma ação em relação aos medicamentos autorizados por eles, e devem ter em conta a Decisão em qualquer ação futura de regulamentação. Os Estados-Membros devem também considerar as medidas adequadas no caso de o medicamento avaliado ter sido objeto de múltiplas aplicações de autorização de introdução no mercado.

No caso de um pedido posterior para o mesmo medicamento, a avaliação deve ter em conta a decisão da Comissão e os Estados-Membros devem conceder ou recusar as autorizações nacionais de acordo com os termos da decisão da Comissão, a menos que

existam potenciais riscos graves para a saúde pública ou outras questões que não tenham sido previamente consideradas. Qualquer Estado-Membro ou a Comissão deve, sempre que necessário, remeter uma nova questão científica para o CHMP, a fim de se iniciar um novo procedimento.

O mesmo se aplica no caso de uma AIM pendente para um medicamento, que tenha sido objeto da arbitragem. Os Estados-Membros devem conceder ou recusar as autorizações nacionais de acordo com a decisão da Comissão.

#### Pedidos de AIM iniciados durante o procedimento de Arbitragem

Enquanto um procedimento de Arbitragem está a decorrer, podem ser submetidos novos pedidos de AIM relativos a medicamentos com a mesma substância ativa. Por exemplo, no caso de Arbitragem artigo 30 referente ao medicamento de referência, podem ser solicitados pedidos de AIM para medicamentos genéricos. No entanto, quando são submetidos novos pedidos de AIM para medicamentos com a substância ativa que está a ser avaliada, os Estados-Membros devem considerar o resultado da arbitragem na medida em que pode ser relevante para a avaliação dos pedidos.

O mesmo se aplica a Arbitragens do artigo 31 (Arbitragem de classe), se forem submetidos pedidos de AIM para medicamentos da mesma classe.

Podem ser apresentados novos pedidos de alteração e concluídos procedimentos em curso, mesmo que o medicamento esteja em avaliação. No entanto, no caso de Arbitragem com base no artigo 29, é recomendável que não se inicie nenhum novo procedimento ou alteração para o medicamento em questão, a menos que esteja relacionado com questões de saúde pública.

#### Pedidos subsequentes submetidos após a finalização do processo de arbitragem comunitária

Os pedidos subsequentes para um medicamento que tenha sido objeto de uma Arbitragem, devem refletir a harmonização obtida após a avaliação. Após os artigos 29, 30 e 31 os pedidos submetidos para o mesmo medicamento devem ser apresentados através do reconhecimento mútuo ou descentralizado e devem ser mutuamente reconhecidos, em conformidade com a decisão da Comissão (a menos que se trate de uma questão relativa a potencial risco para a saúde pública). De acordo com os artigos 8(3)(1) e 18 da Diretiva 2001/83/CE e Comunicação da Comissão C98/229/03, o procedimento de reconhecimento mútuo também se aplica se a mesma empresa, ou uma

empresa do mesmo grupo, fez um pedido de AIM isolado para o medicamento, independentemente do facto de o medicamento ter sido alvo de harmonização completa. No entanto, em relação às Arbitragens artigo 30(1) e artigo 31 existem algumas particularidades que devem ser observadas.

Sempre que o procedimento de avaliação conduz a harmonização total, deve seguir-se o procedimento de reconhecimento mútuo, a fim de garantir a manutenção da harmonização. Quando o procedimento é limitado a partes específicas da AIM, a obrigação de seguir um procedimento de reconhecimento mútuo só se aplica se as AIMs foram inicialmente concedidas pelo procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado. Neste caso, as autorizações concedidas por via "puramente" nacional, devem permanecer nacionais. No entanto, é da responsabilidade do titular da AIM e do Estado-Membro manter o nível de harmonização alcançado pelo processo de arbitragem.

No caso de Arbitragem artigo 31(2), pode haver um grande número de produtos. Neste caso, podem ser escolhidos diferentes Estados-Membros de referência para diferentes medicamentos, mas a harmonização deve ser mantida. No caso de Arbitragens do artigo 30 ou 31 e quando não existe um Estado-Membro de referência, o requerente/titular de autorização de introdução no mercado deve escolher o Estado-Membro de referência para acompanhamento do procedimento.

#### Acompanhamento das Decisões de Arbitragem da Comissão Europeia

Como regra geral, o acompanhamento de uma decisão da Comissão na sequência de um procedimento de Arbitragem será realizado pelos Estados-Membros. A adoção da decisão de Comissão conclui o procedimento de avaliação. Esta decisão permite que as autoridades nacionais competentes implementem todas as condições impostas para a AIM e realizem todas as avaliações subsequentes que possam ser necessárias. Se deste procedimento surgirem divergências entre os Estados-Membros, um novo procedimento de Arbitragem terá que ser iniciado.

Por vezes a Decisão de Arbitragem pode prever explicitamente as ações a serem desencadeadas pela Agência e pela Comissão.

## **2.4.Aspetos processuais implementação Nacional**

Após a emissão da Decisão da Comissão Europeia, os Estados-Membros devem implementar a Decisão no prazo de 30 dias a contar da sua notificação.

Em Portugal o INFARMED, I.P. notifica via fax o(s) requerente(s)/TAIM(s) listados no anexo I da decisão da Comissão, fornecendo instruções claras sobre “como proceder”.

Para os medicamentos aprovados via Procedimento Nacional, não é necessária a submissão de uma alteração aos termos de AIM.

No período de 10 dias úteis, após receção da notificação, os requerente(s)/TAIM(s) devem enviar os textos de RCM, FI e Rotulagem (se aplicável) via email.

Na sequência de arbitragem ao abrigo do artigo 30, os titulares das AIMs obtidas por Procedimento Nacional de medicamentos genéricos do medicamento de referência avaliado, devem submeter uma alteração Tipo IB nº 44, no sentido da harmonização da informação do medicamento.

Na sequência de arbitragem artigo 31, os TAIMs de medicamentos contendo a mesma substância ativa mas não incluídos na decisão da Comissão, devem submeter uma alteração Tipo II no sentido de harmonização da informação do produto em conformidade (se aplicável).

Para Arbitragens ao abrigo do artigo 29 não é necessária submissão de alteração aos termos da AIM para a implementação Nacional.

Para os medicamentos aprovados via Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Descentralizado deve ser submetida uma alteração tipo IA<sub>IN</sub> C.I.1.a (harmonização da informação do produto) ou um grupo de alterações IA<sub>IN</sub> C.I.1.a e B.V.b.1.a (nos casos em que há também harmonização de módulo 3).

Após uma arbitragem ao abrigo do artigo 30 e 31 com harmonização total da informação do produto, os medicamentos aprovados via Procedimento Nacional devem transitar para uma base de Reconhecimento Mútuo.

Ocorre assim a harmonização da informação do medicamento, implementando-se a decisão da Comissão em todos os Estados-Membros.

### **3. Procedimento de harmonização de Autorizações de Introdução no Mercado - artigo 30.º**

#### **3.1. Artigo 30.º Diretiva 2001/83/CE - “Decisão Divergente/ Harmonização do medicamento de referência”**

O artigo 30.º pode ser iniciado devido a:

- Decisões nacionais divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de um dado medicamento
- Necessidade de promover harmonização das AIMS

Este procedimento pode ser iniciado pelos requerentes/titulares de AIM, pela Comissão Europeia ou por qualquer Estado-Membro (EM).

Aplica-se quando o mesmo medicamento foi autorizado em dois ou mais EMs e as autorizações divergem (ex: indicações, contra-indicações) ou também nos casos em que um medicamento tem AIM nacional em alguns ou todos os EM e uma das autorizações é subsequentemente alterada, introduzindo uma divergência relativamente às outras AIMS.

Este procedimento de Arbitragem tem como consequências:

- Harmonização total das AIMS avaliadas (com ou sem avaliação do Módulo 3)
- Obrigatória a transição dos procedimentos para uma base de Reconhecimento Mútuo, no sentido de garantir que se mantém a harmonização transversal para todos os EM.

Com vista a promover a harmonização das AIMS dos medicamentos autorizados na União Europeia, os Estados-Membros, devem, todos os anos, enviar para o CMD(h) uma lista dos medicamentos para os quais a harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM) deve ser promovida. O CMD(h) elabora esta lista tendo em conta as propostas dos EM e encaminha-a para a CE. A CE ou EM, em concordância com a EMA e tendo em conta as opiniões das partes interessadas, pode encaminhar estes medicamentos para arbitragem de CHMP.

Os critérios para a seleção dos medicamentos cujos RCMs devem ser harmonizados foram estabelecidos pelo CMD(h):

- diferenças significativas em secções relevantes do RCM (secções 4.1 – 4.4)
- exclusividade/data de expiração de patentes
- extensão de uso do medicamento
- número de Estados-Membros onde o medicamento se encontra autorizado.

### **3.2.Aspetos Processuais**

Um procedimento de Arbitragem comunitária inicia-se com a notificação à EMA, existe no entanto, um momento anterior a esta fase denominado Pré-Arbitragem, nesta fase estabelece-se:

- Intenção de submissão dum procedimento de arbitragem
- Identificação precisa das questões a submeter ao CHMP, incluindo informação sobre os medicamentos abrangidos
- Proposta de documentação a ser submetida
- Se necessário reunião Pré-arbitragem com EMA para discussão de aspetos legais e processuais

Após a notificação (dia 0) a EMA verifica a base legal e as questões objeto da Arbitragem, é solicitada a lista de medicamentos a serem avaliados.

O início do procedimento (dia 1) ocorre durante a primeira reunião de CHMP após a notificação, há a nomeação/confirmação do relator/correlator. Nos casos em que a Arbitragem é iniciada pelo EM ou CE é elaborada uma lista de questões pelo CHMP (*LoQ – List of questions*) e o(s) requerente(s)/TAIM(s) são notificados pela EMA, o relógio para para a submissão das respostas pelo(s) requerente(s)/TAIM(s). Caso a Arbitragem tenha sido iniciada pelo(s) requerente(s)/TAIM(s), não há elaboração de questões pelo comité, mas sim avaliação das questões/dossier submetido pelo(s) requerente(s)/TAIM(s).

O relógio volta a contar após a submissão das respostas e inicia-se o período de avaliação (dia 2 a dia 60) elaboração do relatório de avaliação pelo relator/correlator. Decorre um período de cinco dias para comentários ao relatório de avaliação (dia 25). Ao dia 30 do procedimento há nova discussão no CHMP com possibilidade de elaboração de nova lista de questões para aspetos remanescentes (*LOI – List of outstanding issues*) ou explicação oral.

Ao dia 60 há emissão de parecer pelo CHMP. Este parecer/opinião inclui:

- Anexo I (lista de requerente(s)/TAIM(s) e medicamentos);
- Anexo II (conclusões científicas);
- Anexo III (RCM/ROT/FI);
- Anexo IV (condições da AIM);
- Relatório CHMP e anexos.

Após análise do parecer do CHMP a Comissão Europeia emite a Decisão (dia 127).

A Decisão é publicada pela EMA e dirigida aos Estados-Membros. Os EMs têm um prazo de 30 dias para implementar a Decisão (dia 157).

### **3.3.Vantagens do procedimento de Arbitragem ao abrigo do artigo 30.º**

Este tipo de arbitragem de harmonização da informação dos medicamentos é um procedimento que apresenta resultados de elevada qualidade e com relevância e impacto na saúde pública. Atinge-se à escala da União Europeia a atualização e harmonização das AIMS dos principais medicamentos de referência. Com esta harmonização consegue-se agilizar a entrada no mercado dos medicamentos genéricos. Observa-se ainda a simplificação da manutenção das AIMS quer dos medicamentos de referência quer dos respetivos genéricos, no momento desta avaliação.

É evidente a vantagem para o doente que tem assim acesso um vasto número de medicamentos cuja informação está harmonizada apresentando folhetos informativos e rotulagem iguais em todos os EMs, quer para os medicamentos de referência quer para os genéricos.

As empresas de inovadores conseguem por esta via obter uma atualização da informação dos seus medicamentos, incluindo todas as alterações nacionais e dados de pós-comercialização disponíveis; as indicações concedidas para diferentes EMs podem ser estendidas para todo o espaço Europeu, com apresentação de informação científica robusta (por exemplo, indicações pediátricas). O facto de a decisão da Comissão implicar uma transição para procedimentos de Reconhecimento Mútuo, facilita a submissão de alterações subsequentes e a manutenção do ciclo de vida do medicamento. Para as empresas de genéricos torna-se mais fácil elaborar a proposta de informação dos seus medicamentos em concordância com a harmonização a nível europeu alcançada

para o medicamento de referência. Desta forma, será também mais fácil a aprovação por parte das autoridades competentes da informação de um medicamento sujeita a avaliação a nível Europeu.

## 4. Harmonização da informação do medicamento Losec

### 4.1. Enquadramento e avaliação científica

O Losec (omeprazol) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos RCM, tendo sido iniciado um procedimento de consulta com o objetivo de resolver divergências e harmonizar os RCM autorizados a nível nacional na Europa. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aproveitou também a oportunidade para harmonizar o Módulo 3. O âmbito do procedimento de consulta incluiu todas as licenças dos medicamentos, sujeitos a receita médica ou não (medicamentos de venda livre). Atualmente, existem 4 formulações diferentes do Losec à venda no mercado: comprimidos gastrorresistentes, cápsulas, pó para solução para perfusão e pó para solução injetável.

A forma MUPS (*multiple unit pellet system* – sistema de péletes de unidades múltiplas) de Losec comprimidos está também disponível como medicamento de venda livre. O Titular da AIM propôs cinco RCM diferentes: um primeiro para as cápsulas de 10 mg, 20 mg e 40 mg; um segundo para os comprimidos de 10 mg, 20 mg e 40 mg, um terceiro para o pó para perfusão 40 mg, um quarto para o pó para solução injetável 40 mg e um quinto para os comprimidos de 10 mg e 20 mg de venda livre.

Com esta proposta, os comprimidos e as cápsulas sujeitos a receita médica terão as mesmas indicações para todas as dosagens (foi demonstrada a bioequivalência entre os comprimidos e as cápsulas da mesma dosagem), tal como as soluções para perfusão e para injetável. O RCM do medicamento de venda livre divergirá sobretudo a nível das secções de indicações, posologia e advertências.

O omeprazol é um benzimidazol substituído pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos inibidores da bomba de prótons (IBP). É administrado como um pró-fármaco e, de forma específica e proporcional à dose, inibe a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase gástrica (bomba de prótons) e, conseqüentemente, inibe a transferência de iões H<sup>+</sup> para o lúmen gástrico, os quais são responsáveis pela secreção ácida nas células parietais do estômago.

## **Apresentações sujeitas a receita médica**

### Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em adultos - cápsulas e comprimidos

O CHMP avaliou a proposta do Titular da AIM, tendo em conta os atuais RCM nacionais e conhecimentos científicos e discutiu as indicações para cada patologia individual. Procedeu-se também à discussão e justificação do uso profilático do Losec, diferente das indicações do tratamento.

#### a) “Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico (DRGE)”

O Titular da AIM propôs que as úlceras duodenais e as úlceras gástricas fossem apresentadas em indicações individuais, separadas da indicação de DRGE. Ainda que a definição do que constitui uma típica doença de refluxo possa variar, a DRGE aplica-se, em termos gerais, aos doentes com sintomas sugestivos de refluxo ou complicações do mesmo, mas não necessariamente com inflamação esofágica. A azia e a regurgitação são os sintomas principais associados à DRGE. As mais recentes normas orientadoras incluem os sintomas como o elemento mais importante para o diagnóstico da DRGE. O tratamento mais habitual e eficaz da esofagite péptica ou DRGE sintomática consiste em reduzir a secreção ácida gástrica com antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> ou um IBP e, consequentemente, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

#### b) “Tratamento da esofagite de refluxo” e “Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada”

A esofagite de refluxo resulta da combinação entre o refluxo gastroesofágico excessivo de suco gástrico e uma eliminação esofágica insuficiente do produto desse refluxo. A probabilidade de desenvolvimento de sintomas de refluxo ou lesão epitelial esofágica depende de uma anomalia quantitativa no que se refere ao número de episódios de refluxo e/ou exposição do esófago ao ácido.

O tratamento da esofagite de refluxo inclui a redução de ácido e, atualmente, os IBP constituem o tratamento mais eficaz da esofagite de refluxo. Por conseguinte, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

#### c) “Tratamento das úlceras duodenais” e “Prevenção da recidiva das úlceras duodenais”

A indicação relativa a úlceras sem infeção por *H. pylori* foi separada da indicação com infeção concomitante pelo *H. pylori*. Quanto à prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infeção por *H. pylori*, a literatura disponível foi revista. É nas chamadas

“úlceras idiopáticas” que as indicações de prevenção da recidiva das úlceras duodenais e gástricas sem infecção por *H. pylori* são consideradas adequadas. Uma vez que essas úlceras são difíceis de tratar e estão associadas a complicações mais frequentes e mais graves, a prevenção da recidiva constitui uma medida razoável.

O CHMP considerou que a prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

d) “Tratamento das úlceras gástricas” e “Prevenção da recidiva das úlceras gástricas”

As indicações de úlcera gástrica foram distinguidas das indicações de úlcera duodenal, bem como das úlceras relacionadas com os AINE (anti-inflamatórios não esteroides) e com infecção por *H. pylori*. As úlceras gástricas nos doentes idosos podem situar-se numa posição mais proximal no estômago do que nos doentes mais jovens. É frequente as úlceras gástricas proximais serem grandes, tendem a cicatrizar de forma lenta e apresentam uma maior predisposição para a recorrência. Tais úlceras estão igualmente associadas a uma elevada frequência de complicações potencialmente fatais. Por conseguinte, a prevenção da recidiva das úlceras gástricas constitui uma medida razoável. O CHMP constatou que a prevenção da recidiva das úlceras gástricas sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

e) “Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE” e “Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco”

Relativamente à prevenção das úlceras gástricas, úlceras duodenais ou erosões gastroduodenais associadas aos AINE em doentes em risco, a prevenção da formação de úlceras em utilizadores de AINE em risco constitui uma medida razoável, considerando a incidência elevada e crescente. Atualmente, a prevenção das úlceras é iniciada com regularidade num número considerável de doentes que utilizam AINE, tendo sido demonstrada a eficácia superior dos IBP relativamente aos antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> na cicatrização das úlceras gastroduodenais associadas aos AINE, quando a toma dos AINE não pode ser suspensa. Os IBP são igualmente eficazes na prevenção primária das úlceras associadas aos AINE. O CHMP constatou que a prevenção das úlceras associadas aos AINE está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas. Contudo, as erosões e úlceras pépticas são entidades clínicas diferentes. As úlceras pépticas estão associadas a um risco acrescido de

complicações do trato gastrointestinal superior, como hemorragias, mas o mesmo pode não ser verdade para as erosões superficiais habitualmente observadas durante o tratamento com AINE. O CHMP considerou que os dados disponíveis não permitem chegar a conclusões quanto à possibilidade de os doentes apenas com erosões beneficiarem do tratamento com IBP. Deste modo, a menção de erosões foi eliminada da indicação.

f) “Em associação com antibióticos adequados, erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na doença da úlcera péptica”

O CHMP considerou que, de acordo com praticamente todas as diretrizes existentes, todos os doentes com erosões ou úlceras associadas à infeção pelo *H. pylori* devem ser submetidos a terapêutica para erradicação daquele micro-organismo. Esta recomendação baseia-se em dados incontestáveis que mostram que a cura das infeções pelo *H. pylori* reduz a recorrência de úlceras e complicações como hemorragias. A Secção 4.2 apresenta informações adicionais sobre as associações de antibióticos recomendadas. O CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

g) Dispepsia relacionada com a acidez

O CHMP teve em linha de conta que a azia não foi incluída na definição de dispepsia acordada por um comité internacional de investigadores clínicos (Comité Roma III). Além disso, os antagonistas dos recetores H2 têm um efeito mais imediato. Com base nas normas orientadoras europeias e na literatura, e devido à falta de estudos conclusivos relevantes para esta indicação, esta última e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado proposto.

h) “Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison”

A indicação para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison já se encontra harmonizada na UE e o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

i) Doentes considerados em situação de risco de aspiração do conteúdo gástrico durante uma anestesia geral/profilaxia da aspiração ácida

O CHMP considerou que esta indicação é semelhante à pneumonia química (causada, entre outros fatores, pela aspiração do ácido gástrico). De um modo geral, esta indicação não é aceite e não se defende a utilização de IBP no tratamento da pneumonia química nas diversas diretrizes relativas ao tratamento/prevenção desta pneumonia. Os dados submetidos pelo Titular da AIM não fundamentaram de forma suficiente a indicação reivindicada e, ainda que não tenham emergido destes estudos preocupações de

segurança inesperadas ou novas, o CHMP considerou a indicação inaceitável devido ao facto de a eficácia não ter sido demonstrada. A indicação e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado.

#### Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em doentes pediátricos - cápsulas e comprimidos

Em consonância com o resultado da avaliação de partilha de informações na UE relativa a dados pediátricos, o CHMP fixou as seguintes indicações para doentes pediátricos:

Em crianças com idade superior a 1 ano e peso  $\geq 10$  kg

- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático da azia e da regurgitação ácida na doença de refluxo gastroesofágico

Em crianças e adolescentes com idade superior a 4 anos

- Em associação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada pelo *H. pylori*

#### Secção 4.1 - Indicações terapêuticas em adultos – pó para injectável e pó para perfusão

As indicações intravenosas já se encontravam em grande medida harmonizadas. Depois de discutir os diversos textos existentes nos RCM nacionais e de registar que é limitada a experiência com a utilização de formulações intravenosas do Losec em doentes pediátricos, o CHMP adotou as seguintes indicações harmonizadas em adultos para o Losec por via intravenosa, como uma alternativa à terapêutica oral:

- Tratamento das úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva das úlceras duodenais
- Tratamento das úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva das úlceras gástricas
- Em associação com antibióticos adequados, erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na doença da úlcera péptica
- Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE
- Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE em doentes em risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada
- Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

#### Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Relativamente ao modo de administração das cápsulas e comprimidos, no que se refere aos doentes com dificuldades de deglutição, o CHMP concordou que a cápsula pode ser aberta e o conteúdo engolido, com base em estudos tanto in vivo (bioequivalência), como in vitro sobre a ingestão das formas farmacêuticas orais em comprimidos/granulado dispersos/em suspensão. Como alternativa, os doentes podem chupar a cápsula e engolir os péletes com água. O CHMP concordou que os dados disponíveis relativos à administração do comprimido MUPS imediatamente após um pequeno-almoço com elevado teor de gorduras revelam um atraso e uma diminuição da absorção do omeprazol. Apesar de não ser provável que tenha alguma relevância clínica, esta interação com alimentos fundamenta a recomendação de que o Losec deve, de preferência, ser tomado sem alimentos.

##### Posologia para adultos: cápsula e comprimido

Para o tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico, a dose recomendada é de 20 mg por dia. Os doentes podem responder de forma adequada a 10 mg por dia e, por conseguinte, deve ponderar-se um ajuste de dose individual. Caso não se obtenha um controlo dos sintomas após quatro semanas de tratamento com 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Para o tratamento da esofagite de refluxo, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos doentes com esofagite grave, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para o controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada, a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras duodenais, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de duas semanas. Nos doentes com úlcera duodenal com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de quatro semanas. Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal nos doentes sem infeção por *H. pylori* ou quando não é possível a erradicação do *H. pylori*, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos

doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para a prevenção da recidiva nos doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Para a prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco (idade > 60, história prévia de úlceras gástricas e duodenais ou hemorragias do trato gastrointestinal superior), a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Quanto à erradicação do *H. pylori* na doença da úlcera péptica, são propostas diversas terapêuticas de regime triplo (Losec mais dois antibióticos). Estas baseiam-se em dados comprovados e, atualmente, foram confirmadas como as associações mais eficazes, que se destinam a permitir alternativas de tratamento de acordo com a prática clínica e as necessidades locais. A seleção de antibióticos deve ter em conta a tolerância farmacológica individual do doente e deve ser levada a cabo de acordo com os padrões de resistência e normas orientadoras de tratamento nacionais, regionais e locais. O CHMP considerou que as terapêuticas duplas são menos eficazes do que as terapêuticas triplas, embora possam ser tidas em conta nos casos em que a hipersensibilidade conhecida impede o uso de qualquer associação tripla.

Para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison, a dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento mantido enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é de 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e resposta inadequada a outras terapêuticas foram controlados de forma eficaz e mais de 90 % dos doentes foram mantidos com doses de 20-120 mg diariamente. Quando excede 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

Posologia pediátrica: cápsula e comprimido

O CHMP chegou a um acordo quanto às recomendações específicas de dosagem e duração do tratamento para cada indicação individual para doentes pediátricos, tendo em conta o peso e a idade dos doentes ( $\geq 1$  ano de idade,  $\geq 2$  anos de idade e crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade). No caso das crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade tratados devido a úlceras duodenais causadas pelo *H. pylori*, a seleção da terapêutica de associação adequada deve ter em conta as diretrizes oficiais a

nível nacional, regional e local em termos de resistência bacteriana, duração do tratamento e utilização adequada de agentes antibacterianos.

Pó para perfusão e pó para injectável

O CHMP considerou que as formulações intravenosas constituem alternativas à terapêutica oral nos doentes adultos nos quais a utilização de medicamentos orais não é adequada. Na maior parte das indicações, é aconselhável uma dose diária de 40 mg ainda que, nos doentes com síndrome de Zollinger-Ellison, a dose inicial recomendada seja de 60 mg por dia. O RCM também inclui diretrizes relativas aos ajustes de dose e conselhos práticos acerca da administração das formulações.

A experiência com o uso de formulações intravenosas do Losec nos doentes pediátricos é limitada. Porém, não estão previstos problemas específicos de segurança.

Populações especiais: todas as formulações

Quanto às populações especiais, não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal, na medida em que o omeprazol é praticamente todo metabolizado pelo CYP450. Como tal, a insuficiência renal não influencia a farmacocinética. Porém, nos doentes com insuficiência hepática, pode ser suficiente uma dose diária de 10 a 20 mg. Nos idosos (> 65 anos de idade), não é necessário qualquer ajuste de dose.

#### Secção 4.3 - Contraindicações

Foi referido que o omeprazol interage com alguns medicamentos anti-retrovirais. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com o omeprazol pode afetar a absorção, ao passo que outros mecanismos possíveis de interação ocorrem via CYP2C19. Por conseguinte, o RCM refere que a administração concomitante do atazanavir e do nelfinavir com os inibidores da bomba de prótons não é recomendada e que, no caso de a administração concomitante ser considerada inevitável, é aconselhável uma monitorização clínica apertada, juntamente com um aumento da dose do medicamento antirretroviral, na medida em que os níveis plasmáticos do nelfinavir e do atazanavir diminuem na administração concomitante com o omeprazol. A administração concomitante do nelfinavir está contraindicada, a administração concomitante do atazanavir não é recomendada.

Ainda que os dados da literatura apontem fortemente para a inexistência de reatividade cruzada entre os diversos benzimidazóis substituídos, existem dados que apontam para uma suspeita de reatividade cruzada. Devido ao elevado risco potencial para os doentes,

o CHMP adotou uma declaração que contraindica a utilização nos doentes com hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou qualquer um dos excipientes.

#### Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foi incluída no RCM uma advertência de que a possível infeção por *H. pylori* deve ser determinada antes do tratamento. De acordo com a prática atual, deixou de ser necessário o uso de endoscopia e/ou raios X em casos de úlceras relacionadas com a acidez e, por este motivo, estas técnicas são omitidas. Foi introduzida uma declaração acerca do potencial aumento ou diminuição da absorção de substâncias ativas com uma absorção dependente do pH gástrico, devido a uma redução da acidez intragástrica. O RCM também refere que o perfil de benefício-risco do tratamento com o omeprazol num quadro de manutenção deve ser continuamente reavaliado e que os doentes devem ser mantidos sob vigilância regular, sobretudo quando o período de tratamento exceder um ano.

O CHMP considerou que deve ser referido no RCM o aumento da ocorrência de infeções gastrointestinais bacterianas devido a uma diminuição da acidez gástrica. A *Salmonella* e a *Campylobacter* são mencionadas; porém, foi retirada a referência às infeções por *C. difficile*, dado que os dados disponíveis não estabelecem uma possível relação causal entre a infeção por *C. difficile* e a utilização de IBP.

O CHMP considerou que a inibição ácida prolongada pelos IBP pode promover a má absorção da vitamina B12 e introduziu uma advertência, onde declara que o omeprazol pode reduzir a absorção da vitamina B12 e que este facto deve ser tido em conta nos doentes submetidos a uma terapêutica a longo prazo.

O CHMP avaliou a potencial interação omeprazol-clopidogrel e considerou ser necessário introduzir uma advertência, dada a potencial gravidade das reações adversas observadas. Após consulta do subgrupo Cardiovascular do Grupo de Trabalho “Eficácia”, o CHMP confirmou que se observa uma interação farmacocinética e farmacodinâmica entre os inibidores do CYP2C19 e o clopidogrel, apesar de não ser clara a implicação clínica deste achado. Por conseguinte, o RCM refere que o omeprazol é um inibidor do CYP2C19 e que foram apresentados dados inconsistentes decorrentes de estudos de observação e estudos clínicos sobre as implicações clínicas da interação farmacocinética/farmacodinâmica em termos de principais eventos

cardiovasculares. Como tal, é desencorajada a utilização concomitante do omeprazol e do clopidogrel.

#### Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação – todas as formulações

Esta secção foi reescrita de acordo com um estilo mais fácil para o leitor, agrupando as possíveis interações, aumentando a visibilidade das consequências clínicas mais graves e indicando a grandeza dos efeitos das interações. Foi retida a interação com o tacrolímus e a fenitoína e a monitorização é recomendada, mas uma interação com o metotrexato não foi considerada comprovada. É de evitar uma utilização concomitante com o posaconazol e o erlotinib.

#### Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento – todas as formulações

O CHMP considerou que existem informações suficientes acerca da experiência em seres humanos que tornam possível afirmar que a excreção do omeprazol no leite materno é reduzida e que é improvável que influencie o bebé. Os dados de estudos epidemiológicos sobre a utilização do Losec durante a gravidez apontam para a inexistência de efeitos adversos, tendo o CHMP considerado que o omeprazol pode ser utilizado durante a gravidez.

#### Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas – todas as formulações

O CHMP constatou que, ainda que não seja provável que o Losec afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, observou-se a ocorrência de tonturas e perturbações visuais com o uso do Losec, tendo declarado que os doentes que apresentam reações farmacológicas adversas não devem conduzir nem utilizar máquinas.

#### Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

As reações farmacológicas adversas identificadas ou suspeitas são enumeradas nesta secção. Nenhuma foi considerada como estando relacionada com a dose e são classificadas em função da frequência. O RCM indica que, no caso das formulações em comprimidos e cápsulas, a experiência em matéria de segurança relativa aos ensaios clínicos revela que o perfil de eventos adversos nas crianças até aos 16 anos de idade é,

de um modo geral, idêntico ao dos adultos, no tratamento tanto a curto como a longo prazo, e que não existem dados de longo prazo sobre os efeitos a nível da puberdade e do crescimento.

#### Secção 4.9 – Sobredosagem

Não foram recebidas notificações relativas a eventos graves após a sobredosagem com o omeprazol e, como tal, não é necessário, nem se recomenda qualquer tratamento específico. A declaração “tratamento sintomático” proporciona alguma orientação ao médico sobre o que fazer no caso de uma sobredosagem. Foi introduzida uma declaração adicional para as formulações para perfusão e injeção onde se afirma que, com base nos ensaios clínicos, doses excessivas não conduziram a quaisquer reações adversas relacionadas com a dose.

#### Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP discutiu a associação do omeprazol com a ocorrência de fratura óssea/fratura da anca nos idosos, sobretudo na população afetada por osteoporose. O CHMP considerou que as informações atualmente disponíveis não são suficientes para uma advertência no RCM. Porém, devido às questões levantadas, será avaliado o resultado do estudo epidemiológico proposto pelo Titular da AIM sobre o risco de quedas e fraturas com o intuito de determinar as implicações para o RCM do Losec.

#### Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O CHMP teve em conta dados que mostram que o omeprazol não aumenta a incidência nem a gravidade dos efeitos secundários na população com capacidade reduzida de metabolização e considerou que, ainda que os indivíduos com capacidade reduzida de metabolização apresentem uma AUC média 5 a 10 vezes mais alta do que os indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, não existem provas de que os doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C19 estejam numa situação de risco aumentado quando tratados com o omeprazol segundo as doses recomendadas.

### **Apresentações de venda livre: Losec 10 e 20 mg comprimidos (não sujeitas a receita médica)**

O tratamento inicial da DRGE é assegurado por uma abordagem baseada nos sintomas; pode utilizar-se um ensaio empírico da supressão ácida. Os sintomas que respondem de forma adequada a um supressor ácido e que reaparecem após a suspensão do tratamento permitem um diagnóstico de DRGE. O CHMP considerou que as informações científicas disponíveis demonstram de forma suficiente a eficácia do omeprazol no tratamento da azia e refluxo ácido, bem como a sua superioridade em relação ao placebo, especialmente na utilização a curto prazo de 20 mg por dia da apresentação de venda livre. Do mesmo modo, o CHMP considerou que existem provas suficientes, decorrentes da literatura e da experiência pós-comercialização a longo prazo, que demonstram que o omeprazol 20 mg por dia constitui uma dosagem segura ao longo de 14 dias. O estatuto legal do Losec como “medicamento não sujeito a receita médica” foi considerado como estando em conformidade com a norma orientadora da Comissão Europeia sobre a “Alteração da classificação relativa ao fornecimento de medicamentos para uso humano”. O perfil de segurança conhecido do omeprazol vem confirmar a ausência de perigo direto ou indireto para a saúde humana, tendo sido consideradas aceitáveis as medidas de precaução que restringem a utilização a um tratamento de duas semanas. O CHMP concluiu que o omeprazol é uma medicação adequada para o alívio da azia e da regurgitação ácida no quadro da apresentação de venda livre, desde que o doente respeite a dosagem recomendada e a utilização correta indicadas pelo RCM e Folheto Informativo.

### **Harmonização do RCM e FI para o medicamento de venda livre**

De um modo geral, o RCM e o FI da apresentação de venda livre do Losec estão em consonância com os referentes aos medicamentos sujeitos a receita médica. No caso da Secção 4.1, o CHMP adotou a seguinte indicação harmonizada:

*“Os comprimidos gastrorresistentes do Losec estão indicados no tratamento dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) em adultos”*

O CHMP constatou que os dados do estudo revelaram que a dose de 20 mg uma vez por dia causa uma inibição mais acentuada e consistente do que as doses mais baixas e, por conseguinte, fixou uma dose diária máxima de 20 mg. A automedicação deve ser

limitada a um período máximo de 14 dias e os doentes devem ser informados da necessidade de consultarem um médico se os sintomas persistirem. Os doentes com insuficiência hepática devem ser observados por um médico antes de tomarem o Losec. O alívio dos sintomas após o início do tratamento com IBP pode levar algum tempo. Por conseguinte, foi acrescentada uma declaração que informa os doentes de que podem ser necessários 2 a 3 dias antes de se constatar uma melhoria dos sintomas. Em conformidade com a indicação, este medicamento não deve ser utilizado em crianças.

Foram inseridas informações sobre a necessidade de supervisão regular quando se excede um período de tratamento de um ano, sendo que os doentes com sintomas de indigestão ou azia recorrentes a longo prazo devem consultar o seu médico a intervalos regulares, especialmente os doentes com mais de 55 anos, na medida em que o aumento da idade é um fator de risco para o desenvolvimento de perturbações gástricas. Os doentes são também instruídos no sentido de consultarem um médico se tiverem uma úlcera gástrica prévia ou se tiverem sido anteriormente submetidos a cirurgia gastrointestinal, no caso de icterícia, insuficiência hepática ou doença hepática ou se estiverem a receber tratamento sintomático contínuo para a indigestão ou azia durante quatro ou mais semanas. É também referido que os doentes não devem tomar o omeprazol como medicação preventiva. Quanto à interação com o clopidogrel, em conformidade com a recomendação relativa aos medicamentos sujeitos a receita médica, os doentes devem informar o seu médico ou farmacêutico se estiverem a tomar clopidogrel.

### **Qualidade – Módulo 3**

O Titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de Qualidade. As harmonizações propostas referem-se sobretudo ao medicamento, tendo o Titular da AIM fornecido informações satisfatórias sobre o aspeto, polimorfismos, especificações e estabilidade das substâncias ativas dos fármacos (omeprazol-magnésio para os comprimidos MUPS, omeprazol para as cápsulas e omeprazol sódico para as formulações por via injectável e perfusão). Foram igualmente fornecidas informações adequadas sobre o medicamento e o aspeto físico, o fabrico, a especificação, a estabilidade, o prazo de validade e a conservação foram pontos cobertos. Contudo, foram solicitados alguns esclarecimentos, especialmente no que se refere às secções Fabrico, Controlo da substância ativa, Sistema de fecho do recipiente e Estabilidade,

relativas a todas as formulações. Com base na revisão dos dados e tendo em conta os compromissos assumidos pelo Titular da AIM quanto à apresentação de uma atualização do Módulo 3 em maio de 2010, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

### **Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do Titular da AIM e após as discussões do comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados de documentos de Informação sobre o Medicamento relativos às diferentes apresentações do Losec e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas e fazendo uma distinção entre as apresentações sujeitas a receita médica e as apresentações de venda livre. Mais especificamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Também se adotou um Módulo 3 harmonizado. Os compromissos feitos pelo Titular da AIM foram acordados, conforme enumerado na carta de compromisso datada de 14 de dezembro de 2009. Com base no que foi previamente referido, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Losec é favorável e que os documentos de Informação sobre o Medicamento harmonizados podem ser aprovados.

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité, o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Losec e nomes associados (ver Anexo I). As condições das Autorizações de Introdução no Mercado são descritas no Anexo IV

## **Condições das Autorizações de Introdução no Mercado**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

1. O titular da AIM compromete-se a realizar um estudo epidemiológico sobre o risco de quedas e fraturas e a fornecer os resultados deste estudo até ao 2.º trimestre de 2011. O titular da AIM compromete-se a alterar a Informação sobre o Medicamento, conforme se revelar adequado, com base no resultado do estudo.
2. O titular da AIM compromete-se a responder às seguintes questões de qualidade que subsistem, discutindo e implementando, conforme seja relevante no contexto de uma atualização da documentação CTD em maio de 2010.

Para todas as formulações: O titular de AIM compromete-se a fornecer documentos e dados de apoio a respeito da estabilidade da modificação do fármaco omeprazol magnésio e omeprazol.

O titular de AIM compromete-se a desenvolver e a introduzir um segundo método de identificação para o fármaco omeprazol.

Comprimidos MUPS e cápsulas: O titular de AIM compromete-se a fornecer documentos que apoiem a bioequivalência ao lote biológico.

O titular de AIM compromete-se a atualizar o dossiê de acordo com os diferentes regulamentos e nos termos da Diretiva 2001/83/CE da EU.

O titular da AIM compromete-se a fornecer dados de estabilidade relativos ao produto intermédio/em bruto.

O titular de AIM compromete-se a atualizar as especificações com a uniformidade testada das unidades de dosagem.

Comprimidos MUPS: O titular de AIM compromete-se a investigar, justificar e introduzir os limites de impurezas nos termos da norma orientadora sobre impurezas em novos medicamentos *ICH Topic Q3B: Impurities in new Drug Products*.

O titular de AIM compromete-se a fornecer documentos de apoio relativos aos limites de quantificação do fármaco.

Cápsulas e solução injectável e solução para perfusão: O titular de AIM compromete-se a investigar, justificar e introduzir limites em relação a vários produtos de degradação.

Solução injectável e solução para perfusão: O titular de AIM compromete-se a clarificar as atividades do fabricante do fármaco.

O titular de AIM compromete-se a fornecer documentos de apoio quanto à especificação do prazo de validade do medicamento final.

O titular de AIM compromete-se a fornecer documentos que apoiem a segurança em relação às TSE (encefalopatias espongiiformes transmissíveis).

O titular de AIM compromete-se a atualizar o documento “P3-03 Descrição do processo de fabrico e dos controlos do processo para o medicamento” (*P3-03 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product*).

## **4.2. Identificação das vantagens atingidas com a harmonização da informação do medicamento Losec**

O omeprazol apresenta-se como uma substância ativa que atualmente é amplamente utilizada pela população. Há um grande número de doentes, de diferentes faixas etárias a efetuarem terapêutica com esta substância ativa.

Após terminado o período de proteção de dados para o medicamento de referência iniciou-se a entrada no mercado de medicamentos genéricos contendo a substância ativa omeprazol.

O Losec encontra-se autorizado na UE na sequência de procedimentos nacionais. Estes resultaram em divergências entre os Estados-Membros no que respeita à forma como o

medicamento pode ser utilizado, conforme se pode observar a nível das diferenças existentes entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM), a rotulagem (ROT) e os folhetos informativos (FI) dos países onde o medicamento se encontra disponível. O Losec foi identificado como devendo ser sujeito a um procedimento de harmonização pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado para medicamentos para uso humano (CMD(h)).

Em 27 de junho de 2008, a Comissão Europeia remeteu a questão para o CHMP, para harmonização das autorizações de introdução no mercado relativas ao Losec na UE.

Com esta harmonização os doentes, que têm acesso a um vasto número de medicamentos contendo a substância ativa omeprazol, passam a ter acesso a informação atualizada e revista, harmonizada para todos os medicamentos de referência e medicamentos genéricos em questão, em todos os países da União Europeia.

O TAIM do medicamento Losec, consegue por esta via obter uma atualização da informação dos seus medicamentos, incluindo todas as alterações nacionais e dados de pós-comercialização disponíveis. Pode harmonizar as indicações terapêuticas concedidas para diferentes EMs que podem ser estendidas para todo o espaço Europeu. Neste caso de estudo procedeu-se ainda à atualização do módulo 3 da qualidade do medicamento. O facto de a Decisão CE implicar uma transição para procedimentos de Reconhecimento Mútuo, facilita a submissão de alterações subsequentes e a manutenção do ciclo de vida do medicamento.

Sem dúvida que este procedimento facilita a entrada no mercado dos medicamentos genéricos. Observa-se ainda a simplificação da manutenção das AIMs quer dos medicamentos de referência quer dos respetivos genéricos.

As empresas de genéricos conseguem mais facilmente elaborar uma proposta de informação para medicamentos contendo a substância ativa omeprazol, tendo por base toda a avaliação efetuada a nível europeu e a harmonização alcançada para o medicamento de referência. Assim, será também mais fácil a avaliação e aprovação da informação, por parte das autoridades competentes para novos pedidos de AIM.

## 5. Conclusões

Do ponto de vista regulamentar este procedimento de Arbitragem ao abrigo do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE é de extrema importância, no sentido em que permite fazer uma atualização profunda e completa no ciclo de vida de um medicamento.

Permite rastrear todas as alterações que o medicamento sofreu nos diferentes países da União Europeia. Permite a análise de dados pós-comercialização. Há possibilidade nesta fase de compilar todos os resultados de estudos em processo, questões de segurança ou eficácia que possam ter sido levantadas durante o período em que o medicamento se encontra no mercado, estes aspetos têm um enorme impacto na saúde pública pois permitem uma reavaliação de um medicamento tendo à disposição novos dados do ponto de vista da utilização do medicamento por um número elevado de pessoas com diversificadas características.

Relevante também, é a abrangência de todo este procedimento, pois com uma única avaliação pelos peritos da Agência Europeia do Medicamento consegue-se chegar à informação harmonizada para um elevado número de medicamentos em todo o espaço Europeu. Observa-se assim uma economia e otimização de recursos que apenas traz vantagens para todos os intervenientes.

De um modo geral os procedimentos de Arbitragem Comunitária representam, no panorama da regulação do medicamento, uma ferramenta de extrema importância visto que se consegue reunir uma equipa de peritos qualificados que assim avaliam de forma centralizada toda e qualquer questão relacionada com os medicamentos comercializados em todo o espaço Europeu.

Há assim a garantia de uma avaliação uniforme, de âmbito global e fundamentada, de elevada qualidade técnico-científica, havendo ainda poupança de recursos e tempo.

Por estes motivos compreende-se o aumento do número de procedimentos referidos para avaliação a nível do CHMP.

## 6. Bibliografia

- European Commission, “The Rules governing Medicinal Products in the European Union - Notice To Applicants, Volume 2A, Chapter 3”, setembro 2007;
- European Commission, “The Rules governing Medicinal Products in the European Union - Notice To Applicants, Volume 2A, Chapter 7”, dezembro 2011;
- European Parliament and the Council of the European Union, Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 06 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use, 2001;
- European Parliament and the Council of the European Union, Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use, 2004;
- European Commission, Commission Regulation (EC) No 1084/2003 of 3 June 2003, 2003;
- European Commission, Commission Regulation (EC) No 1085/2003 of 3 June 2003, 2003;
- European Commission, Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products, 2008;
- European Commission, Commission Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards

pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products, 2010;

- European Parliament and the Council of the European Union, Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004, 2004;
- European Parliament and the Council of the European Union, Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, 2010;
- European Medicines Agency, CHMP Rules of Procedure (EMA/CHMP/111481/2004, adopted by the CHMP in September 2004), 2004;
- European Medicines Agency, “EMA policy on the handling of conflict of Interests for EMA Scientific Committees Members and Experts”, EMA/513078/2010, abril 2012;
- European Commission, [http://ec.europa.eu/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/index_en.htm), acedido em agosto 2012;
- Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>, acedido em agosto 2012;
- European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp), acedido em agosto 2012.