

# **Pedidos de autorização de introdução no mercado**

## **Introdução**

O processo de desenvolvimento de um medicamento é uma longa jornada. O objetivo final de qualquer processo de desenvolvimento é a aprovação do novo medicamento para comercialização, uma autorização de introdução no mercado (AIM). Nas empresas farmacêuticas, os departamentos de assuntos regulamentares (AR) são (ou deveriam ser) parte integrante de todos os passos ao longo do ciclo de vida do medicamento. Os assuntos regulamentares são responsáveis, em particular, pelos pedidos que devem ser submetidos antes de cada ensaio clínico, pela preparação e submissão do dossier para o pedido de Autorização de Introdução no Mercado (pedido de AIM) e por outras atividades após atribuição da AIM, por exemplo, submissão de uma alteração à autorização de introdução no mercado (uma alteração). Os profissionais de assuntos regulamentares têm que ter um conhecimento profundo de todos os regulamentos aplicáveis aos medicamentos e da totalidade do processo de desenvolvimento.

## **Pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM)**

A empresa farmacêutica deve decidir na fase inicial do desenvolvimento que tipo de pedido submeter para a autorização de introdução no mercado, por exemplo:

- Um pedido completo – ver Triângulo do Documento Técnico Comum (CTD) abaixo.
- Um pedido abreviado (pedido reduzida).

- Um pedido bibliográfico – com base na literatura científica existente.

Os pedidos exigem a submissão de um dossier de documentação às autoridades relevantes. A Figura 1 ilustra o processo de desenvolvimento de um medicamento novo, inovador. Este tipo de medicamento requer a submissão de um dossier completo, no qual devem ser incluídos todos os elementos de documentação do medicamento.

## **Que elementos estão incluídos num dossier?**

A Figura 2 mostra os elementos que constituem a Documento Técnico Comum (CTD), o dossier que é submetido às autoridades regulamentares como pedido de Autorização de Introdução no Mercado (pedido de AIM) no Canadá, Europa, Japão, Suíça, Estados Unidos e outros. O formato da CTD foi desenvolvido pelo International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano) (ICH). O CTD destina-se a ser utilizado para todos os tipos de pedidos de AIM na UE, independentemente do procedimento (procedimento centralizado (PC), procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), procedimento descentralizado (PD) ou procedimento nacional (PN)) ou do tipo de pedido (único, genérico, etc.). O formato CTD é aplicável a todos os tipos de medicamentos (novas entidades químicas, radiofarmacêuticos, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.).

O CTD é constituído por cinco módulos diferentes.

- Módulo 1: Informação administrativa regional.
- Módulo 2: Sumários e visões gerais
- Módulo 3: Qualidade.
- Módulo 4: Relatórios dos ensaios não clínicos.

- Módulo 5: Relatórios dos ensaios clínicos.

Os módulos 2 a 5 do CTD são comuns a todas as regiões, enquanto que o módulo 1 é específico de cada região e não é considerado parte do CTD. A maioria da documentação relacionada com a qualidade, segurança e eficácia do medicamento está nos módulos 3 a 5. Os profissionais de assuntos regulamentares garantem que a documentação submetida cumpre todos os regulamentos, diretivas e orientações. Também produzem os sumários incluídos no módulo 2.

Figura 2: Triângulo do Documento Técnico Comum.

## **Módulo 1: Informação administrativa regional**

O módulo 1 do CTD contém todas as informações administrativas necessárias a nível regional. A UE tem a sua própria versão do módulo 1. É constituída pelos 10 elementos seguintes:

1.0 Carta de apresentação

1.1 Índice

1.2 Formulário do pedido

1.3 Informação sobre o medicamento

Esta é a informação que será utilizada pelos profissionais de saúde e pelos doentes. Inclui o Resumo das Características do Medicamento (RCM), um documento detalhado para os profissionais de saúde, a rotulagem e o Folheto Informativo (FI). Deve ser realizado um teste de legibilidade para demonstrar que o FI é compreensível por leigos. As autoridades nacionais competentes e a EMA têm modelos publicados em todas as línguas da UE para a submissão das informações do o medicamento que indicam o formato e o conteúdo em detalhe.

1.4 Informações sobre os peritos

O módulo 2 do CTD contém resumos e visões gerais escritas por peritos. Cada um destes peritos deve fornecer um curriculum vitae (CV) e deve assinar uma declaração em como seguiram as regras de quaisquer regulamentos ou diretivas aplicáveis quando elaboraram os resumos.

#### 1.5 Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos

Informações adicionais necessárias para tipos de pedidos especiais como pedidos bibliográficos, genérico, "Híbridos" ou pedidos de Biossimilares, (Estendidos) dados / exclusividade de mercado, pedido sob circunstâncias excepcionais ou pedido de autorização de introdução no mercado condicional.

#### 1.6 Avaliação do risco ambiental

Todas as substâncias ativas dos medicamentos podem representar um risco potencial para o ambiente, e todas as substâncias ou os seus metabolitos irão, em última análise, acabar no meio ambiente. A empresa deve avaliar o possível impacto ambiental criado pela utilização, armazenamento e eliminação do medicamento.

#### 1.7 Informação sobre exclusividade de mercado dos medicamentos órfãos

É necessária informação especial caso o medicamento seja designado como um medicamento órfão destinado ao tratamento de uma doença rara. Se outro medicamento no mercado já tiver exclusividade de mercado para a mesma indicação, o novo medicamento apenas pode ser aprovado sob condições especiais.

#### 1.8 Informação relativa à Farmacovigilância

Deve ser incluída uma descrição dos sistemas de farmacovigilância e de gestão do risco. O requerente deve demonstrar que está implementada uma vigilância adequada dos potenciais riscos e reações adversas. Isto deve incluir evidência de que o requerente tem uma pessoa qualificada

responsável pela farmacovigilância e os meios necessários para a notificação de qualquer reação adversa que ocorra na União Europeia ou num país terceiro (artigo 8 (n), da Diretiva 2001/83/CE).

### 1.9 Informação relativa aos ensaios clínicos

O requerente deve incluir uma declaração de que todos os ensaios clínicos do medicamento realizados fora da UE cumprem os requisitos da UE.

### 1.10 Informação relativa à população pediátrica

Na UE, todos os novos medicamentos devem ser considerados para a população pediátrica. Em geral, devem ser testados em crianças. No entanto, pode ser concedida uma isenção para esta exigência, caso a doença apenas seja observada em idosos ou adultos, ou se o novo medicamento for suscetível de ser ineficaz ou inseguro em parte ou na totalidade da população pediátrica. Se não for concedida uma isenção, a empresa deve elaborar um Plano de Investigação Pediátrica (PIP), exceto se for concedido um deferimento. Nestes casos, o PIP pode ser elaborado mais tarde. Esta secção deve incluir uma cópia da isenção ou da decisão sobre o PIP (incluindo diferimentos, se aplicável).

## **Como é que o dossier é agrupado?**

Na maioria dos casos, já não é possível realizar uma submissão em papel, ou seja, que toda a documentação contidas nos cinco módulos do CTD deve estar num formato eletrónico padrão: o eCTD. O eCTD não é apenas um conjunto de documentos PDF, nem um único ficheiro PDF enorme. Em vez disto, o eCTD é um padrão que descreve em detalhe a estrutura de pastas e ficheiros que deve ser seguida para que a empresa e as autoridades regulamentares possam facilmente navegar no dossier, tal como faria no diretório normal do computador.

# **O que é o processo de submissão?**

O requerente deve considerar cuidadosamente todas as questões logísticas e regulamentares antes da submissão. Isto inclui escolher qual o procedimento de autorização de introdução no mercado a seguir: o procedimento centralizado (PC), o procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), o procedimento descentralizado (PD) ou o procedimento nacional (PN).

As respostas a muitas perguntas relacionadas com pedidos via PC podem ser encontradas no site da EMA.

## **Reuniões pré-submissão**

As reuniões pré-submissão entre a empresa e as equipas regulamentares geralmente ocorrem seis a sete meses antes da data da submissão. Estas reuniões são organizadas de modo a que a empresa possa obter mais informações e orientações antes de finalizar o processo de pedido.

Para os pedidos de AIM que seguem o PC, a equipa de projeto da empresa irá reunir com a equipa da EMA que estará envolvida na avaliação do pedido. No caso de PRM, PD ou PN, as reuniões pré-submissão com as autoridades competentes nacionais são possíveis e igualmente úteis.

## **Submissão do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado (pedido de AIM)**

No PC, as submissões à EMA apenas são possíveis no formato eCTD, exceto se for concedida uma exceção. O eCTD é submetido através de um portal online.

No caso dos pedidos via PRM, PD ou PN, a situação é mais complicada. Estes pedidos podem envolver até 31 agências diferentes. A rede de Heads of Medicines Agencies (Chefes das Agências de Medicamentos) (HMA), uma colaboração entre todos os Estados-membros), oferece uma solução semelhante à da EMA:

a Common European Submission Platform (Plataforma Comum de Submissão Europeia) (CESP). Utilizar a CESP significa que a empresa apenas precisa de carregar um dossier no sistema uma vez. Todos os Estados-membros envolvidos podem, em seguida, extrair a submissão do repositório da CESP. A plataforma também permite a comunicação entre as agências e o requerente.

## **Fase de validação**

Quando a EMA ou a autoridade competente nacional recebe a submissão do pedido de AIM, o dossier é primeiro validado para garantir que toda a documentação necessária foi incluída. Quando existirem dúvidas, o requerente tem a oportunidade de fornecer as respostas e documentação de suporte necessárias. Assim que o pedido de AIM é validado, a avaliação começa.

A2-5.11-V1.1