Universidade de Aveiro

2020/2021

GUILHERME MATIAS SEMEDO MAIO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES NA OWLPHARMA – CONSULTING, LDA.

2021

Universidade de Aveiro

2020/2021

GUILHERME MATIAS SEMEDO MAIO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES NA OWLPHARMA – CONSULTING, LDA.

Relatório de estágio apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão da Investigação Clínica, realizado sob a orientação científica da Prof.ª Doutora Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Professora Doutora Sandra Maria Tavares da Costa Rebelo
professora auxiliar da Universidade de Aveiro

arguente principal

Doutor António Duarte Teixeira Afonso Rodrigues
Professor Auxiliar Convidado da Universidade do Minho - Escola de Medicina

orientadora

Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro
professora auxiliar da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Porque o produto de uma jornada depende não apenas da vontade e do esforço de quem aceita o desafio, mas também do suporte da sua rede de interações, o meu mais sincero agradecimento a quem devidamente o merece:

Ao meu irmão, pais e avós pelo carinho e atenção no seio familiar.

Ao meu padrinho e madrinha pelo estímulo da curiosidade.

Aos meus amigos pela camaradagem.

À Inês pela cumplicidade.

À professora—e orientadora deste estágio—Prof.ª Doutora Teresa Herdeiro pelo acompanhamento Académico.

Aos restantes docentes da Universidade de Aveiro e da Universidade Nova de Lisboa com quem contactei ao longo do percurso.

À Owlpharma enquanto entidade de acolhimento, espaço de aprendizagem e crescimento.

À equipa de Assuntos Regulamentares e à Dra. Ana Andrade pela disponibilidade, prontidão e afabilidade.

palavras-chave

Assuntos Regulamentares, Consultoria, Estágio Curricular, Dispositivos Médicos, Investigação Clínica, Medicamentos

resumo

A primeira parte deste relatório consiste numa revisão bibliográfica sobre o novo paradigma regulamentar dos dispositivos médicos no espaço europeu, destacando o impacto na Investigação Clínica e as oportunidades emergentes. Na segunda parte do documento, é descrito o estágio curricular realizado na empresa de consultoria farmacêutica Owlpharma – Consulting, Lda. Ao longo dos 8 meses de estágio foram realizadas atividades nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Escrita Médica e Científica e Garantia da Qualidade. Embora o contacto direto com atividades de Investigação Clínica tenha sido limitado, o estágio proporcionou uma perspetiva abrangente do meio farmacêutico, possibilitou a aquisição de valências pessoais e sociais e permitiu contribuir para o sistema que assegura o acesso a medicamentos com os mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia.

keywords

Regulatory Affairs, Consulting, Curricular Internship, Medical Devices, Clnical Research, Medicines

abstract

The first part of this report consists in a bibliographic review on the new regulatory paradigm of medical devices in European area, highlighting the impact in Clinical Research and the emerging opportunities. The second part of this document describes the curricular internship undertaken at the pharmaceutical consulting company Owlpharma – Consulting, Lda. Throughout the 8 months of internship, were performed activities in the fields of Regulatory Affairs, Pharmacovigilance, Medical and Scientific Writing and Quality Assurance. Although the direct contact with Clinical Research activities was limited, the internship provided a vast perspective on pharmaceutical field, enabled the acquisition of personal and social skills, and allowed to contribute to the system which assures access to medicines with the highest standards of quality, safety, and efficacy.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS....iv
LISTA DE TABELAS.... v
LISTA DE ABREVIATURAS....vi
PREFÁCIO.... 1
PARTE I - REGULAMENTAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS NO ESPAÇO EUROPEU – ANÁLISE DOS ASPETOS REGULAMENTARES, DIFICULDADES, OPINIÕES E EXPECTATIVAS.... 3
1.1 ENQUADRAMENTO 4
1.1.1 DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.... 5
1.1.2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM DISPOSITIVOS MÉDICOS.... 7
1.1.3 REGULAMENTO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS.... 8
1.2 REVISÃO DA LITERATURA 9
1.2.1 MOTIVAÇÃO E ABORDAGEM.... 9
1.2.2 MÉTODOS 10
1.2.2.1 Perguntas de investigação.... 10
1.2.2.2 Estratégia de pesquisa/método para a identificação de estudos 10
1.2.2.3 Critérios de inclusão e exclusão 10
1.2.2.4 Extração dos dados 11
1.2.3 RESULTADOS 11
1.2.3.1 Resultados da pesquisa 11
1.2.3.2 Fase de triagem 12
1.2.3.3 Fase de elegibilidade 12
1.2.3.4 Características dos estudos selecionados 13
1.2.3.5 Aspetos regulamentares, dificuldades, sugestões e considerações 15
1.2.3.5.1 Aspetos regulamentares 15
1.2.3.5.2 Problemas identificados.... 15
1.2.3.5.3 Sugestões e recomendações.... 16
1.2.3.5.4 Considerações dos autores 17
1.2.4 DISCUSSÃO 18
1.2.5 CONCLUSÕES.... 20
1.2.6 LIMITAÇÕES.... 21
PARTE II - DESCRIÇÃO ESTÁGIO CURRICULAR NA OWLPHARMA CONSULTING, LDA. 22
2.1 APRESENTAÇÃO DA ENTIDADE DE ACOLHIMENTO 23
2.1.1 HISTÓRIA 23
2.1.2 LOCALIZAÇÃO 23

2.1.3 MISSÃO E VISÃO 23
2.1.4 ORGANIZAÇÃO 24
2.2 OBJETIVOS DO ESTÁGIO 24
2.3 REGISTO DE PROGRESSO DE ESTÁGIO 25
2.3.1 ATIVIDADES 25
2.3.1.1 Assuntos Regulamentares 25
2.3.1.1.1 Pré-submissão de pedido de AIM no portal SMUH-AIM 25
2.3.1.1.2 Comparações EUCSI com o RCM 25
2.3.1.1.3 Traduções para Assuntos Regulamentares 26
2.3.1.1.4 Documento Técnico Comum (CTD na sigla em inglês) 28
2.3.1.1.4.1 Preparação de documentação para o módulo 1 do CTD 29
2.3.1.1.4.2 Módulo 2 - Resumo Global da Qualidade (QOS na sigla em inglês) .. 31
2.3.1.1.4.3 Módulo 3 32
2.3.1.1.5 Alterações aos termos de AIM 33
2.3.1.1.5.1 Alteração IB - harmonização com medicamento de referência 35
2.3.1.1.5.2 Alteração IB no seguimento de publicação de minutas CMDh 36
2.3.1.1.5.3 Alteração IB no seguimento de publicação de PSUSA 37
2.3.1.1.6 Pesquisa e identificação de medicamentos de referência a nível europeu 37
2.3.1.1.7 Determinação de preço de medicamento não genérico 38
2.3.1.2 Farmacovigilância 39
2.3.1.2.1 Traduções para o Departamento de Farmacovigilância 39
2.3.1.2.2 Pesquisa nacional de literatura - Contagem de HITs do Congresso Nacional de Medicina Interna 2020 e preparação do relatório de análise da pesquisa nacional 39
2.3.1.2.3 Pesquisa internacional de literatura 41
2.3.1.2.3.1 Bases de dados científicas internacionais 41
2.3.1.2.3.2 Bases de dados das autoridades de saúde 41
2.3.1.2.3.3 Preenchimento do relatório semanal de pesquisa internacional de literatura 42
2.3.1.2.4 Preenchimento de base de dados 43
2.3.1.2.5 Preenchimento de uma base de dados de pesquisa automatizada da literatura nacional 44
2.3.1.3 Departamento Médico e Científico 44
2.3.1.3.1 Traduções para o departamento Médico e Científico 44
2.3.1.3.2 Consolidação de referências do módulo 5.4 do CTD 45
2.3.1.3.3 Preenchimento de Plano de Gestão de Risco (parte I) 46

2.3.1.3.4 Recrutamento de participantes para teste de legibilidade (atividade extra) 47
2.3.1.4 Garantia da qualidade 48
2.3.1.4.1 Matrizes de risco de presença de nitrosaminas 48
2.3.2 FORMAÇÕES E REUNIÕES 49
2.3.2.1 Formações 49
2.3.2.2 Reuniões 51
2.3.3 ANÁLISE SWOT 51
2.3.3.1 Fatores Internos 52
2.3.3.1.1 Forças 52
2.3.3.1.2 Fraquezas 52
2.3.3.2 Fatores Externos 53
2.3.3.2.1 Oportunidades 53
2.3.3.2.2 Ameaças 54
2.4 DISCUSSÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR 54
2.5 CONCLUSÕES DO ESTÁGIO CURRICULAR 56
3 BIBLIOGRAFIA 58
4 ANEXOS 64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. - Identificação de artigos e critérios de inclusão 12
Figura 2. - Representação em diagrama da organização do CTD - ICH (Adaptado de "Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – ICH M4") 29
Figura 3. - Representação em diagrama do procedimento de harmonização de textos com o medicamento de referência 36
Figura 4. - Representação em diagrama do procedimento de alteração de textos em linha com a publicação de minutas do CMDh 37
Figura 5. - Análise SWOT da Owlpharma enquanto entidade acolhedora do estágio 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. - Descrição das características dos estudos incluídos 13
Tabela 2. - Aspetos regulamentares, dificuldades e sugestões 17
Tabela 3. - Oportunidades de desenvolvimento e objetivos do estágio curricular na Owlpharma 24
Tabela 4. - Conteúdos das traduções realizadas para o departamento de Assuntos Regulamentares 27
Tabela 5. - Descrição da documentação administrativa do módulo 1 do Documento Técnico Comum 30
Tabela 6. - Especificação dos módulos do Documento Técnico Comum elaborados para o departamento de Assuntos Regulamentares da Owlpharma 33
Tabela 7. - Descrição do conteúdo a inserir numa base de dados de farmacovigilância 43
Tabela 8. - Formação de "query" para o produto Cálcio + Colecalciferol 44
Tabela 9. - Conteúdos das traduções realizadas para o departamento Médico e Científico 44
Tabela 10. - Formações realizadas 50

LISTA DE ABREVIATURAS

AR – Assuntos Regulamentares

CE – Conformidade Europeia (*Conformité Européenne,* em francês)

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

CMDh – Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Medicamentos de Uso Humano (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human*, em inglês)

CTD – Documento Técnico Comum (*Common Technical Document*, em inglês)

DAR – Departamento de Assuntos Regulamentares

DDM – Diretiva dos Dispositivos Médicos

DFV – Departamento de Farmacovigilância

DGQ – Departamento de Garantia da Qualidade

DM – Dispositivo Médico

DMC – Departamento Médico e Científico

eAF – Formulário de Pedido eletrónico (*Electronic Application Form*, em inglês)

EEE – Espaço Económico Europeu

EM – Estado-Membro

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*, em inglês)

EU – União Europeia

EUCSI – Informação Essencial de Segurança para a União Europeia (*European Union Core Safety Information,* em inglês)

FI – Folheto Informativo

FMEA – Análise Modal de Falhas e Efeitos (*Failure Modes and Effects Analysis*, em inglês)

GCP – Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice*, em inglês)

GVP – Boas Práticas de farmacovigilância (*Good Pharmacovigilance Practice*, em inglês)

IC – Investigação Clínica

ICH – Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para os Medicamentos para Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use,* em inglês)

ICSR – Relatório de Segurança de Casos Individuais (*Individual Case Safety Report*, em inglês)

ISO – Organização Internacional de Normalização (*International Organization for Standardization,* em inglês)

MEDDEV – Documentação de Dispositivos Médicos (*Medical Devices Documents,* em inglês)

ON – Organismo Notificado

PME – Pequenas e Médias Empresas

PRAC – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, em inglês)

PSUR – Relatório Periódico de Segurança (*Periodic Safety Update Reports*, em inglês)

PSUSA – Avaliação Única dos Relatórios Periódicos de Segurança (*Periodic Safety Update Report Single Assessment*, em inglês)

PVA – Preço de Venda ao Armazenista

QOS – Resumo Geral da Qualidade (*Quality Overall Summary*, em inglês)

QRD – Revisão da Qualidade dos Documentos (*Quality Review of Documents,* em inglês)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RDM – Regulamento dos Dispositivos Médicos

RMP – Plano de Gestão do Risco (*Risk Management Plan*, em inglês)

ROT – Rotulagem

UDI – Identificador Único do Dispositivo (*Unique Device Identifier,* em inglês)

PREFÁCIO

O acesso a tecnologias de saúde tem um impacto socioeconómico significativo nas comunidades. A qualidade, segurança e efetividade dos produtos são alicerces para o bom funcionamento dos sistemas de saúde e a sua análise deve resultar de metodologias sistemáticas baseadas na evidência. A ciência é uma constante ao longo do ciclo de vida das tecnologias, desde a investigação fundamental e desenvolvimento, passando pela investigação clínica (IC), autorização, fabrico, distribuição, até à sua utilização final e obsolescência.

A translação de conhecimento da investigação fundamental para a prática clínica e da prática clínica para as políticas de saúde, deve ter suporte científico em dados clínicos. Em Portugal, a IC é regulada pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (atualizada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho), que corresponde à transposição para a legislação nacional da Diretiva n.º 2001/20/CE e de parte da Diretiva n.º 2007/47/CE. [1] Com a finalidade de harmonizar a avaliação e a supervisão da IC nos Estados-Membros (EM), foi publicado o Regulamento n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, que será aplicado após a criação e validação de uma plataforma de informação centralizada. [2] Intrinsecamente associadas à legislação, existem as Boas Práticas Clínicas (GCP na sigla em inglês) e a Declaração de Helsínquia. As GCP apresentam o padrão de qualidade ético e científico para o desenho, condução, registo e notificação de estudos clínicos, e a Declaração de Helsínquia define os princípios éticos relativos à experimentação em seres humanos. [3] A IC estabelece-se assim como uma área promissora, rigorosa, multidisciplinar e de grande complexidade regulamentar.

No entanto, o custo associado à investigação e desenvolvimento de novas tecnologias de saúde tem aumentado progressivamente, o que acentuou a necessidade de terceirização ("*outsourcing*" em inglês) de serviços e possibilitou o crescimento de empresas de consultoria. Estas organizações disponibilizam recursos qualificados, capazes de responder às exigências dos clientes em linha com os requisitos mais atualizados. [4] As empresas de consultoria podem dedicar-se a segmentos específicos do mercado e executar atividades especializadas (suporte pré-clínico, clínico, pós-autorização…).

Uma das atividades comumente incluída nos serviços de uma empresa de consultoria farmacêutica é a gestão regulamentar de produtos. As equipas de Assuntos Regulamentares (AR) são responsáveis por obter aprovação e assegurar a manutenção do produto no mercado durante o tempo exigido pelo cliente. Este departamento deve funcionar como interface entre o cliente e a autoridade reguladora, garantindo a clareza, consistência e integridade da documentação de uma perspetiva regulamentar. [5]

Na primeira parte deste relatório, será apesentada uma monografia sobre a regulamentação dos dispositivos médicos (DM) no espaço europeu. Na segunda parte, encontrar-se-á explícita a descrição do estágio curricular realizado na empresa de consultoria farmacêutica Owlpharma – Consulting, Lda. Procurar-se-á estabelecer a relação com a IC em ambas as partes do relatório.

PARTE I - REGULAMENTAÇÃO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS NO ESPAÇO EUROPEU – ANÁLISE DOS ASPETOS REGULAMENTARES, DIFICULDADES, OPINIÕES E EXPECTATIVAS

1.1 ENQUADRAMENTO

Os DM e os DM para diagnóstico *in vitro* estão na vanguarda da inovação em saúde, desempenhando um papel indispensável na gestão da doença e permitindo uma prestação de cuidados cada vez mais eficiente. O setor dos DM estabelece-se como um setor progressivamente mais relevante na economia mundial. [6] No que consta a valores de mercado, o setor dos DM alcançou um máximo de 447 mil milhões de dólares em 2019 (aproximadamente um terço do setor farmacêutico) e as previsões apontam para um crescimento até aproximadamente 670 mil milhões em 2027. [7]. A Europa estabelece-se como o segundo maior mercado de DM (a seguir aos EUA) tendo cerca de 500 000 tipos de DM que equivalem a 30% do mercado global. Os países com maior quota do valor do setor europeu são a Alemanha, a França e a Itália. Analisando a caracterização do mercado a um nível mais elementar, 95% da indústria de DM na Europa é constituída por pequenas e médias empresas (PME).[8]

A história da regulamentação dos DM é mais recente que a do setor farmacêutico, sendo que as primeiras iniciativas de legislação remontam a meados dos anos 1930s nos EUA. Por outro lado, na Europa, o primeiro indício de uma ação conjunta europeia no sentido de uma normalização regulamentar dos DM aconteceu no início dos anos 1990s, decorrente do programa europeu "*New Approach*". [9][10] Em 1990 foi publicada a Diretiva 90/385/CEE do Conselho de 20 de Junho, referente a dispositivos medicinais implantáveis ativos. No entanto, a Diretiva 93/42/CEE do Conselho de 14 de junho (DDM), que viria a definir e abranger os DM, só foi publicada em 1993. Simplificando ligeiramente a definição, podemos considerar um DM como "*qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado no ser humano, isolado ou conjuntamente, para uma finalidade médica através de mecanismos que não farmacológicos, metabólicos ou imunológicos*". [11][12] Ambas as Diretivas foram posteriormente aglutinadas na Diretiva de revisão 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de Setembro de 2007. [13] Além destas Diretivas, foi ainda publicada a Diretiva 98/79/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Outubro de 1998 relativa aos DM para diagnóstico *in vitro* [14]. As Diretivas são atos legislativos não vinculativos e, como tal, têm de ser transpostas para a legislação nacional dos EM. Para garantir uma aplicação

mais uniforme das Diretivas, a Comissão Europeia emite documentos auxiliares, entre os quais os documentos MEDDEV. Estas orientações são desenvolvidas por grupos de trabalho e têm vindo a ser publicadas desde 1994, clarificando aspetos-chave da regulamentação dos DM. Um dos documentos MEDDEV com maior relevância é a orientação MEDDEV 2. 1/3 rev.3, que auxilia na distinção de produtos-fronteira e na qualificação de DM. Um produto-fronteira é um produto para o qual é difícil determinar com clareza sob que alçada regulamentar se encontra, sendo que por vezes não é evidente a distinção entre DM, medicamento, equipamento de proteção individual, produto cosmético e de higiene corporal, biocida e suplemento alimentar. [15] Além dos MEDDEV, outro conjunto de documentos associados à legislação são as normas ISO, que representam requisitos internacionais padronizados para as mais variadas atividades. Das normas ISO aplicáveis ao desenvolvimento de DM destacam-se: a ISO 10993 ("Avaliação da Biocompatibilidade de Dispositivos Médicos"); a ISO 13585 ("Sistema de Gestão da Qualidade aplicado a Dispositivos Médicos"), a ISO 14971 ("Aplicação de Gestão de Risco a Dispositivos Médicos") e a ISO 14155 ("Investigação Clínica em Dispositivos Médicos para Humanos – Boas Práticas Clínicas") [16][17][18][19].

1.1.1 DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

A qualificação e a classificação são duas etapas cruciais no desenvolvimento de um DM. A qualificação garante que o produto é efetivamente um DM, estipulando o quadro regulamentar pelo qual se deve reger. A classificação integra o DM numa classe tendo em conta a finalidade prevista e os riscos inerentes à sua utilização, definindo a via de avaliação da conformidade aplicável. A classificação é efetuada com base numa série de regras expressas na legislação, incluindo os DM nas classes: I; I - estéril, reutilizável ou de medição; IIa, IIb ou III. [12]

Para um DM chegar ao mercado, é fundamental uma cooperação entre várias entidades. O fabricante estabelece-se como a entidade legalmente responsável pelo desenho, fabrico ou renovação de um DM antes de ser colocado no mercado em seu nome. Caso o fabricante não faça parte União Europeia (UE), poderá designar um mandatário. Para que um DM possa ser livremente comercializado na UE, é necessária aposição de marcação CE e elaboração de uma declaração UE de conformidade. A Marcação CE representa a garantia do fabricante que o seu produto cumpre com os requisitos

aplicáveis da legislação. A conformidade do DM com os requisitos será avaliada por um Organismo Notificado (ON). Os ON são designados e supervisionados pelas entidades competentes nacionais e são responsáveis pela aprovação do produto na UE. Podem ser entidades públicas ou (mais frequentemente) privadas, desde que sejam independentes e garantam a imparcialidade de decisão. Os ON estão envolvidos na atribuição de certificados de conformidade para todos os DM, exceto para os de classe I, nos quais a responsabilidade da marcação CE cabe exclusivamente ao fabricante. [12] A avaliação de conformidade é realizada via auditoria do sistema de qualidade do fabricante e/ou (dependendo da classificação do DM) revisão da documentação técnica do dispositivo. A tendência do número de ON é decrescente, sendo que em 2012 existiam 87 e em 2018 apenas existiam 59. [10] [20]

De forma a demonstrar que cumpre com os requisitos gerais, o fabricante deve elaborar a documentação técnica do DM, que o acompanhará ao longo do ciclo de vida. A documentação técnica inclui (mas não se limita a): uma descrição do DM e do seu funcionamento; o desenho, conceção e fabrico; a gestão de risco e avaliação do risco/benefício; a validação do produto, os dados pré-clínicos e clínicos e os requisitos de segurança e desempenho. A vigilância pós-comercialização não se encontra incluída na documentação técnica ao abrigo da DDM, sendo esclarecida no documento MEDDEV 2.12/1 rev.8. [12] [21]

A comprovação dos requisitos de segurança e desempenho de um DM baseia-se na análise dos seus dados clínicos, designada por avaliação clínica. Os dados clínicos podem ser obtidos com base na revisão crítica da literatura de DM equivalentes, na avaliação de resultados da IC e na avaliação de atividades de gestão de risco. O documento MEDDEV que esclarece a avaliação clínica sob alçada da DDM é a orientação MEDDEV 2.7/1 rev.4. Neste documento também se encontram clarificados os critérios para assumir equivalência, sendo que dois DM se dizem equivalentes quando partilham cumulativamente características clínicas (condição clínica, população, finalidade, local de atuação…), técnicas (desenho, condições de utilização, especificações…) e biológicas (utilização dos mesmos materiais em contacto com os mesmos tecidos/fluidos). [22]

1.1.2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM DISPOSITIVOS MÉDICOS

A IC em DM tem por objetivo verificar o desempenho e segurança do dispositivo, determinar os efeitos indesejáveis e avaliar os seus riscos. Sob a DDM, devem ser realizadas IC em DM de classe III e em implantáveis, salvo justificação adequada para a aceitabilidade de dados pré-existentes. Ao nível das considerações éticas, a DDM destaca a necessidade de respeito absoluto pela última redação da Declaração de Helsínquia. Já do ponto de vista metodológico, é exigido um plano de investigação adequado, notificação dos eventos adversos, e elaboração de um relatório escrito assinado por um médico ou pessoa autorizada. [12]

Os estudos clínicos de DM apresentam certas particularidades e dificuldades em relação aos ensaios clínicos, nomeadamente no seu enquadramento, desenho e classificação. A inovação tecnológica e a competitividade são características evidentes do setor dos DM, o que pode resultar na obsolescência do dispositivo ainda antes da concretização dos estudos. A estas circunstâncias acresce a falta de incerteza (*equipoise)* quanto a novos dispositivos, uma vez que os profissionais que utilizam DM de classe III e implantáveis tendem a favorecer técnicas que utilizam regularmente. [23]

Um dos aspetos que dificulta o desenho de estudos clínicos em DM é a importância que o treino e a experiência do utilizador têm no resultado final. A realização de um estudo clínico antes de treino apropriado ou com utilizadores altamente capacitados, pode não refletir o verdadeiro desempenho do DM. Além disso, por razões de natureza ética e prática, geralmente é difícil realizar ocultação do participante e do investigador, problema que pode ser minimizado realizando ocultação ao nível da análise dos resultados. A grande variedade de DM é outro fator que contribui para dificultar o desenho de um estudo clínico em DM. Os diferentes graus de complexidade e funcionalidade dos dispositivos dificultam a definição de indicadores generalizados. [23]

A classificação dos estudos clínicos em DM difere da classificação tradicional dos ensaios clínicos (f*ase I – fase II – fase III – fase IV*). Os estudos clínicos em DM começam com a realização de estudos piloto de escala reduzida (também designados por "estudos de exequibilidade") em indivíduos doentes. Estes estudos envolvem 10 a 30 participantes e têm como principal objetivo determinar a informação preliminar de segurança e desempenho do DM. Após conclusão dos estudos piloto, são realizados estudos pivotais

numa população de 150 a 300 indivíduos que são geralmente o suporte primário da avaliação clínica e têm como objetivo demonstrar diretamente a segurança e o desempenho clínico do DM. [24] À semelhança dos medicamentos, também são realizados estudos clínicos pós-comercialização em DM. Estes estudos estão incluídos no plano de vigilância pós-comercialização e são críticos para atualizar a avaliação clínica e averiguar a segurança e o desempenho do DM a longo-prazo. As orientações para condução de estudos clínicos pós-comercialização em DM encontram-se descritas no documento MEDDEV 2.12/2 rev.2. [25]

Os DM destinados à IC deverão ser acompanhados dos seguintes elementos: identificação do DM; plano de investigação; confirmação que os participantes estão cobertos por seguro; documento de consentimento informado; declaração de substâncias derivadas do sangue humano; declaração de substâncias de origem animal; parecer favorável da comissão de ética; identificação do médico ou pessoa responsável e instituição, datas e duração da investigação e declaração em como o DM cumpre com os requisitos essenciais, exceto nos aspetos a serem investigados. A DDM indica ainda que as informações deverão ser conservadas por um período mínimo de 5 anos (15 anos caso o DM seja implantável). [12]

Além dos aspetos mencionados, a IC em DM deve ainda cumprir com as boas práticas referidas na ISO 14155 ou padrões internacionais equivalentes. [22][25]

1.1.3 REGULAMENTO DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

Desde os anos 1990s até ao presente, foram muitas as mudanças científicas e tecnológicas, evidenciando-se por um lado o aumento da capacidade de armazenamento de dados, do poder computacional e da utilização de tecnologias da informação, mas também o aparecimento de novos materiais, componentes e soluções. Neste contexto, o setor dos DM desenvolveu-se exponencialmente, e com ele a urgência de um quadro regulamentar apropriado. [26] Além da necessidade de atualização face aos avanços tecnológicos, foram vários os casos de evidente debilidade do sistema regulamentar, os mais mediáticos implicando dispositivos de elevado risco, como por exemplo próteses da anca, implantes mamários e malhas vaginais. [27] Adicionalmente, as disparidades criadas pela transposição das Diretivas para a legislação nacional dos

diferentes EM e o envelhecimento geral da população (estrato etário onde a utilização de serviços de saúde per capita é preponderante) também catalisaram a necessidade de regulamentação mais robusta, transparente e modernizada. [28] [29]

Consequentemente, a legislação do setor foi revista, e foi decidido que a estratégia para melhorar a segurança clínica sem prejudicar a competitividade e inovação passaria pela publicação de Regulamentos Europeus (atos legislativos vinculativos, aplicados integralmente a todos os EM). Deste modo, em maio de 2017, foi publicado o Regulamento dos Dispositivos Médicos 2017/745 (RDM) [30] e o Regulamento dos Dispositivos Médicos de Diagnóstico *in vitro* 2017/746 com objetivo de revogar as Diretivas após um período de transição.

Entre as mudanças introduzidas com o RDM a Comissão Europeia destaca: (1) um controlo mais apertado dos DM de alto risco através de um processo de escrutínio - Os ON deverão consultar um painel de peritos que fornecerá aconselhamento científico sobre a sua avaliação da documentação clínica; (2) reforço dos critérios para designação e supervisão dos ON; (3) inclusão de certos produtos no âmbito do Regulamento que não tenham finalidade médica, mas com características e perfil de risco semelhantes a DM; (4) uma base de dados europeia (EUDAMED) parcialmente aberta ao público que deverá acompanhar o ciclo de vida de todos os DM e incluir resumos de segurança e desempenho dos DM classe III e implantáveis; (5) um sistema de rastreabilidade baseado em identificadores únicos (UDI na sigla em inglês); (6) introdução de cartões implante, tornando a informação de DM implantáveis facilmente disponível; (7) reforço das regras de evidência e IC, incluindo um processo centralizado europeu para autorização de estudos multicêntricos; (8) reforço da vigilância pós-comercialização através da criação de um grupo de coordenação de DM constituído por peritos de todos os EM. [6][31]

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 MOTIVAÇÃO E ABORDAGEM

Descrito o enquadramento legislativo do setor, sumarizado o desenvolvimento e a IC em DM e introduzido o novo RDM, encontram-se reunidas as condições para apresentar a motivação e a abordagem da revisão bibliográfica que se segue.

A motivação para esta revisão apresenta-se em duas vertentes. Por um lado, o RDM terá impacto direto na IC em DM (área com potencial de crescimento promissor), na melhoria da segurança dos doentes, e nos benefícios em saúde. Por outro, é uma oportunidade de crescimento e inovação para as empresas envolvidas na área regulamentar.

A revisão segue uma adaptação da metodologia *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* na sigla em inglês*),* habitualmente utilizada em revisões sistemáticas, para identificação, seleção e análise crítica de informação relevante. [32] O objetivo é analisar as opiniões, expectativas, problemas e críticas aos novos aspetos regulamentares do setor, identificando o seu impacto na IC.

1.2.2 MÉTODOS

1.2.2.1 Perguntas de investigação

Esta revisão bibliográfica tem como propósito responder às seguintes perguntas de investigação:

- Quais os aspetos regulamentares do setor dos DM com mais notoriedade na literatura?
- Quais as necessidades, problemas ou resistências à implementação do RDM?
- Quais as recomendações propostas pelos autores para uma implementação mais harmoniosa do RDM?
- De uma perspetiva geral, como é que os autores consideram o RDM?

1.2.2.2 Estratégia de pesquisa/método para a identificação de estudos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE Pubmed no dia 25 de janeiro de 2021 utilizando os termos *"(medical devices) AND (regulation) AND (Europe)"*. Foi aplicado um filtro para exclusão de artigos publicados noutra língua que não inglês, português ou espanhol e outro para exclusão de publicações anteriores a 1 de janeiro de 2017.

1.2.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, foram consideradas todas as publicações que mencionam o RDM e que fazem uma apreciação que não a descrição direta das novas medidas.

As referências obtidas foram extraídas para uma folha de trabalho que pode ser consultada na íntegra mediante pedido. A primeira abordagem consistiu na análise dos artigos de acordo com os passos seguintes:

- Através da leitura do título e *abstract*, foram excluídos todos os artigos não alusivos à Europa nem a nenhum EM, os artigos não relacionados com qualquer tipo de regulamentação e os artigos não relacionados com DM para uso humano.
- Foram excluídos os artigos para os quais não foi possível aceder à versão completa.
- As restantes publicações classificaram-se para análise do texto integral. Através da leitura integral, foram excluídos artigos relacionados com regulamentação da introdução/utilização de DM na prática clínica (por exemplo orientações terapêuticas); artigos relacionados com regulamentação de patentes, proteção de dados ou venda de DM; artigos sem menção ao RDM e artigos sem apreciação que não a descrição direta do RDM.

1.2.2.4 Extração dos dados

Foi desenhada uma tabela de características gerais (Tabela 1), e para cada estudo incluído na síntese final, foi introduzido: o autor/ano; a revista; o tipo de manuscrito, os DM mencionados e as classes de DM mencionadas.

Com o objetivo de sintetizar os aspetos regulamentares do RDM abordados em cada artigo, identificar as dificuldades e sugestões, foi desenhada a Tabela 2.

Foram extraídas as considerações dos autores sobre o RDM, que podem ser consultadas no Anexo 1. Foi decidido que no âmbito desta revisão seria benéfico que as considerações representassem uma tradução literal das suas expressões no artigo. As considerações foram avaliadas em “positivas”, “negativas” ou “neutras”.

1.2.3 RESULTADOS

1.2.3.1 Resultados da pesquisa

Foram identificados 369 artigos através da pesquisa bibliográfica na MEDLINE Pubmed. O número de artigos excluídos em cada fase encontra-se explícito no fluxograma da Figura 1.

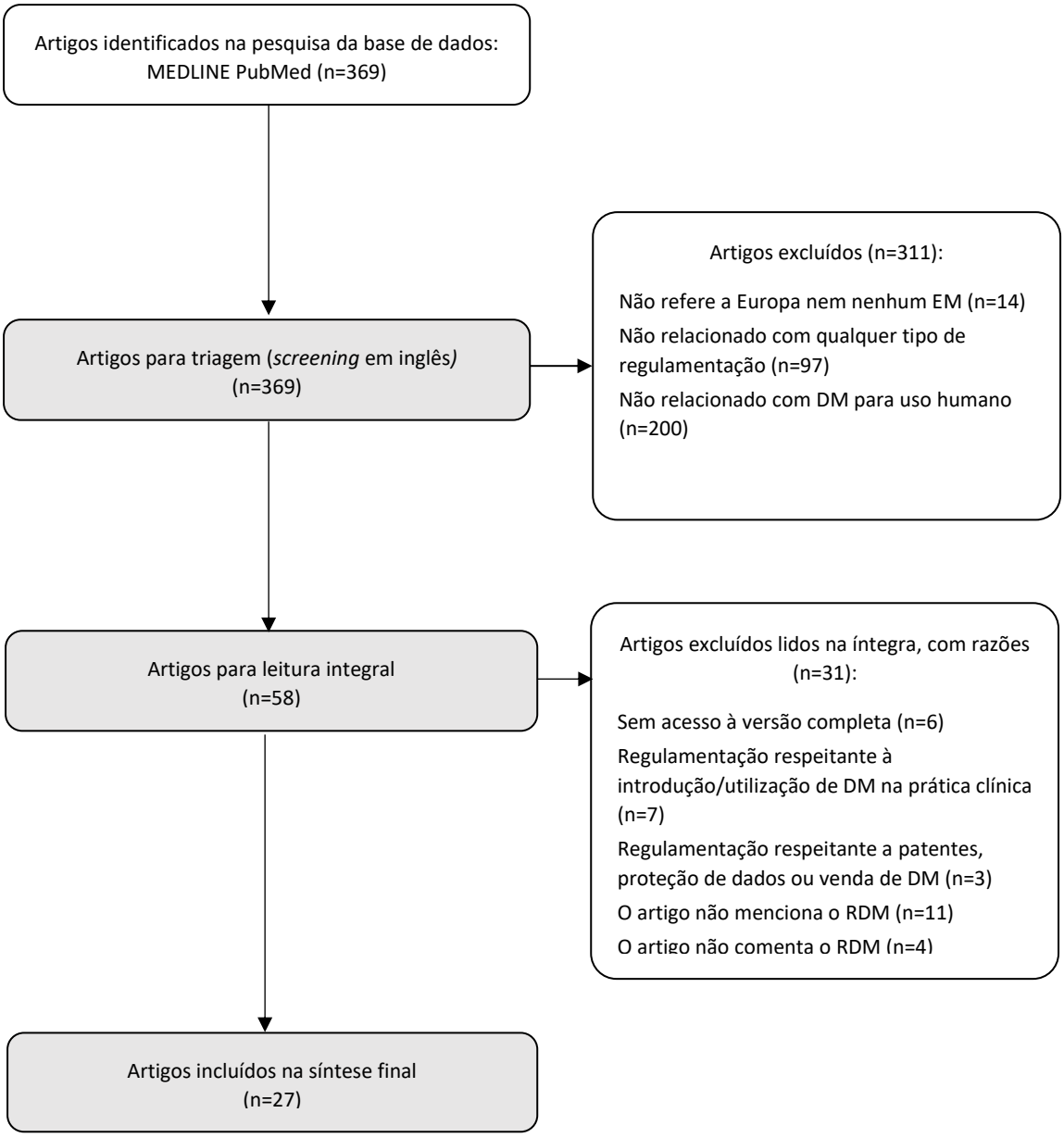


Figura 1. - Identificação de artigos e critérios de inclusão

1.2.3.2 Fase de triagem

Através da leitura de título e *abstract*, foram excluídos 14 artigos não alusivos à Europa nem a nenhum EM, 96 artigos não relacionados com qualquer tipo de regulamentação e 200 artigos não relacionados com DM para uso humano. Restaram 58 artigos para leitura integral.

1.2.3.3 Fase de elegibilidade

Foram excluídos 6 artigos para os quais foi impossível aceder à versão completa. Através da leitura integral, foram excluídos 7 artigos relacionados com regulamentação da

introdução/utilização de DM na prática clínica; 3 artigos relacionados com regulamentação de patentes, proteção de dados ou venda de DM; 11 artigos sem menção ao RDM e 4 artigos sem apreciação que não a descrição direta do RDM.

Após a fase de elegibilidade, foram incluídos 27 artigos na síntese final.

1.2.3.4 Características dos estudos selecionados

As características dos estudos incluídos encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1. - Descrição das características dos estudos incluídos

Autor (ano)	Revista	TM[a]	DM[b]	CL[c]
Zippel and Bohnet-Joschko (2017) [33]	Health Policy	AO	EMG; AE; MC; SW; PI	I; IIa; IIb; III; IVD
Szymanski et al. (2017) [34]	EP Europace	E	PI	III
Migliore A. (2017) [35]	Expert Review of Medical Devices	E	CTR; SW; PI	IVD
Lübbeke et al. (2017) [36]	BMC Musculoskeletal Disorders	DPC	PI	n/a
Cohen D. (2017) [37]	The BMJ	DPC	PI	III
Camus et al. (2018) [38]	Thérapie	AO	PI	I; IIa; IIb; III
Fraser et al. (2018) [39]	The Lancet	R	PI	IIa; IIb; III
Pesapane et al. (2018) [40]	Insights Imaging	R	SW	n/a
Thorogood et al. (2018) [41]	Human Mutation	CE	SW	n/a
Yaqoob et al. (2019) [42]	Journal of Biomedical and Health Informatics	AO	SW	I; IIa; IIb; III
Melvin and Torre (2019) [43]	EFORT Open Reviews	R	PI	III
Martelli et al. (2019) [44]	CardioVascular and Interventional Radiology	R	n/a	I; IIa; IIb; III
Mangir et al. (2019) [45]	Current Opinion in Urology	R	EMG; MC; PI	I; II
Kanavos et al. (2019) [46]	The European Journal of Health Economics	E	n/a	IIb; III
Huijghebaert et al. (2019) [47]	Archives of Disease in Childhood	AO	IO	III
Fraser et al. (2019) [48]	The Lancet	C	n/a	n/a
Fleming et al. (2019) [49]	Diabetes Care	CSR	SW	n/a
Byrne R. (2019) [50]	EuroIntervention	E	PI	n/a
Bianchinia et al. (2019) [51]	Journal of Biomedical Informatics	CE	SW	n/a
Jarman et al. (2020) [52]	Health Economics, Policy and Law	R	PI	I; IIa; IIb; III
Letourneur et al. (2020) [53]	Advanced Healthcare Materials	R	PI	III

Autor (ano)	Revista	TM[a]	DM[b]	CL[c]
Naci et al. (2020) [54]	The Lancet	AO	AE; PI	I; IIa; IIb; III
Pelayo et al. (2020) [55]	International Journal for Quality in Health Care	DPC	EMG; PI; AE	n/a
Tarricone et al. (2020) [56]	Expert Review of Medical Devices	DPC	n/a	IIa: IIb; III
Thienpont et al. (2020) [57]	Clinical Orthopaedics and Related Research	E	n/a	III
Vitalii et al. (2020) [58]	Wiadomości Lekarskie	R	SW	I; IIa; IIb; III
Muehlematter et al. (2021) [59]	The Lancet	AO	SW	I; IIa: IIb; III; IVD

[a] **tipo de manuscrito**: R, revisão; AO, artigo original; E, editorial; DPC, debate/perspetiva/comentário; CE, comunicação especial; CSR, relatório de consenso; C, correspondência.

[b] **DM mencionados**: EMG, equipamento médico geral; AE, aparelhos especializados; MC, material de cirurgia; PI, próteses/implantes; SW, *software*; CTR, contracetivos; IO, dispositivos para ingestão oral.

[c] **classificações de dispositivos mencionadas**

O maior número de artigos incluídos foi publicado em 2019 (10 artigos), seguido de 2020 (7 artigos); 2017 (5 artigos), 2018 (4 artigos) e 2021 (1 artigo).

Em relação ao tipo de manuscrito, identificaram-se 8 artigos de revisão; 6 artigos originais; 5 editoriais; 4 debates/perspetivas/comentários; 2 comunicações especiais, 1 relatório de consenso e 1 carta de correspondência.

Relativamente aos DM mencionados, 14 dos 27 artigos incluídos (52%) referem próteses/implantes; 9 artigos (33%) referem *softwares*; 3 artigos (11%) referem equipamento médico geral (compressas, ligaduras, cataglossos); 3 artigos (11%) referem aparelhos especializados e 2 artigos (7%) referem material de cirurgia. Os DM menos referidos foram métodos contracetivos e dispositivos para ingestão oral repetida, identificados apenas num artigo cada (4%).

Em relação às classificações dos dispositivos, a classe III é referida em 17 dos 27 artigos incluídos (63%); a classe IIb é referida em 12 artigos (44%); a classe IIa em 10 artigos (37%), e a classe I em 9 artigos (33%). A classificação de DM de diagnóstico *in vitro* é referida em 3 artigos (11%).

1.2.3.5 Aspetos regulamentares, dificuldades, sugestões e considerações

1.2.3.5.1 Aspetos regulamentares

Para cada artigo, foram identificados os aspetos regulamentares mencionados. Os resultados encontram-se explícitos na Tabela 2.

Entre os aspetos mais mencionados, encontram-se: a plataforma EUDAMED, mencionada em 17 dos 27 artigos incluídos (63%); o sistema UDI e a maior atividade dos painéis de peritos, ambos mencionados em 11 artigos (41%); o acompanhamento clínico pós-comercialização, mencionado em 9 artigos (33%) e a necessidade de evidência clínica, mencionada por 8 autores (30%).

O processo de escrutínio, o maior atrito a aprovações por equivalência e o aumento do rigor das funções/requisitos dos ON foram mencionados em 7 artigos cada (26%). O cartão implante e a necessidade de avaliação clínica foram mencionados em 6 artigos (22%).

A abertura parcial da EUDAMED ao público, o alargamento da definição de DM e o aumento geral da transparência foram mencionados em 5 artigos cada (19%); a revisão das regras de classificação de DM, a necessidade de um resumo de segurança e desempenho clínico, e o aumento geral dos requisitos de segurança e desempenho foram mencionados em 4 artigos cada (15%). A necessidade de IC para DM de classe III e implantáveis, o detalhe das regras para classificação de *softwares* e a manutenção de registos foram mencionados em 3 artigos cada. (11%).

Os aspetos regulamentares menos identificados foram o procedimento para investigações multicêntricas, a nomenclatura internacional harmonizada, o aumento geral da capacidade de rastreabilidade, mencionados em 2 artigos (7%) e o sistema de gestão de conflitos de interesses, mencionado apenas num artigo (4%).

1.2.3.5.2 Problemas identificados

As necessidades, problemas, ou resistências relacionadas com o RDM mencionadas em cada artigo foram destacadas e agrupadas. Os resultados encontram-se explícitos na Tabela 2.

O problema identificado com mais menções foi a dificuldade em desenhar estudos capazes de gerar evidência clínica. Este problema foi identificado em 5 dos 27 artigos (19%).

A complexidade crescente dos *softwares*; o ciclo de vida curto dos DM; a dificuldade de classificação de produtos-fronteira, a diminuição do número de ON e problemas gerais de transparência foram mencionados em 4 artigos cada (15%).

O aumento do tempo para o produto entrar no mercado; o desencorajamento dos fabricantes; as diferenças de processos entre EM; a dificuldade de implementação para PME; o aumento dos custos, os prazos de implementação, e os problemas com a veracidade dos dados foram mencionados em 3 artigos cada (11%).

O reduzido controlo das autoridades, a ausência de planos para aprovação acelerada, a dificuldade em implementar planos de gestão de risco, a dificuldade em sustentar os painéis de peritos, e o baixo nível de maturação do sistema, foram mencionados em 2 artigos (7%).

Os problemas menos mencionados foram o desconhecimento do funcionamento de sistema de gestão de conflitos e problemas com a independência dos ON, mencionados apenas num artigo (4%).

1.2.3.5.3 Sugestões e recomendações

Foram identificadas as recomendações de cada autor para uma implementação mais harmoniosa do RDM. Os resultados também se encontram explícitos na Tabela 2.

A sugestão mais mencionada foi a melhoria da comunicação entre as partes interessadas, mencionada em 4 dos 27 artigos (15%).

A expansão da capacidade da IC, o maior envolvimento dos profissionais de saúde e a melhoria dos registos de DM nos estabelecimentos, foram soluções mencionadas em 3 artigos cada (11%).

O maior envolvimento da Academia; a utilização de medidas sistemáticas de risco/benefício, treino apropriado e uma abordagem regulamentar com base em programação foram mencionados em 2 artigos cada (7%).

O maior envolvimento da comunidade; ênfase nas áreas não harmonizadas; a introdução de informação económica nos registos; a garantia de interoperabilidade de sistemas; o aumento da transparência ao público; a proibição do registo de substâncias de ingestão repetida como DM; um maior envolvimento dos editores das revistas científicas na gestão de conflitos de interesses, o fortalecimento da autoridade das instituições públicas e o cofinanciamento de investigações foram mencionadas num artigo cada (4%).

1.2.3.5.4 Considerações dos autores

As considerações dos autores em relação ao RDM podem ser consultadas no Anexo 1.

Foram registadas 18 considerações dos autores em relação ao RDM, sendo que 11 foram avaliadas como positivas, 4 como neutras e 3 como negativas.

Tabela 2. - Aspetos regulamentares, dificuldades e sugestões

Autor (ano)	**M[a]**	**D[b]**	**S[c]**
Zippel and Bohnet-Joschko (2017)	PMCF; RRC	BNM	ECIC
Szymanski et al. (2017)	EC; AEQ; TDC; PE; PMCF; CI; UDI; EUD; PP	BNM	EPS
Migliore A. (2017)	ADDM; RRC; PE; RON; AEQ; TDC; EUD; UDI	DAEM; DFB	MANH
Lübbeke et al. (2017)	PE; PP; RON; TDC; EUD; UDI; CI; EC; IMC	n/a	IDER; UMRB
Cohen D. (2017)	AC; AEQ; RON; PP	DON; DEM	n/a
Camus **et al. (**2018)	TDC; EUD; UDI; EUDP; NIH	DFB; PPI; CEL; PVD	CETA; GIS
Fraser et al. (2018)	SSCP; EUD; RON; PP	TRP	ATRP
Pesapane et al. **(**2018)	ADDM; AC; CDR; RON; EUDP	SWC	CAPR
Thorogood et al. (2018)	SW	DPGR; DCDM; SWC	n/a
Yaqoob et al. (2019)	EUD; UDI; AC; PMCF	SWC	UMRB
Melvin and Torre (2019)	AC; EC; PP; MR; UDI; CI; EUD; NIH; SSCP	CVC; PDE	MCPI; ADR
Martelli et al. (2019)	RRC; RON; AC; EC; PMCF; EUD; AEQ; PP; PE	TRP; CEL; DAEM; DFB	n/a
Mangir et al. (2019)	ADDM; CDR; PMCF	DCDM	n/a
Kanavos et al. (2019)	PE	CVC; DPME; PDE	ECIC
Huijghebaert et al. (2019)	NIC; EUD; RSD	DCDM; PDE	PSIR
Fraser et al. (2019)	PP; SCI	NSCI; TRP; DEM	ERCI
Fleming et al. (2019)	PMCF; EUD; RSD; SW	PDE; CVC	MCPI; EPS
Byrne R. (2019)	EC; AEQ; SSCP; EUD; EUDP; UDI; MR; CI; PMCF; PP	NPAA; DSPP	ECMU; EPS; ADR
Bianchini et al. (2019)	EUD; UDI	SWC	CAPR
Jarman et al. (2020)	ADDM; EUD; UDI; CI; RON; PP; AC; SSCP	PPI; CVC; PVD; DON; DSPP; RCTR	FAIP

Autor (ano)	M[a]	D[b]	S[c]
Letourneur et al. (2020)	RSD; EC; TDC; NIC; AEQ; EUD	DAEM; DON	ECIC; ADR; EAA; MCPI
Naci et al. (2020)	EUD; EUDP	NPAA	MCPI
Pelayo et al. (2020)	ADDM; EC	DPME; DON	CETA
Tarricone et al. (2020)	EC; PE; PP; IMC; PMCF; AEQ; UDI; MR	DEM; DPME; CEL; DPGR; PVD; PDE; PPI	CFIC
Thienpont et al. (2020)	RSD; NIC; PP; PE; PMCF; UDI; EUD; CI	TRP; ION	n/a
Vitalii et al. (2020)	SW; RRC	DCDM; RCTR	n/a
Muehlematter et al. (2021)	EUD; EUDP	n/a	EAA

[a] **Aspetos regulamentares do RDM**: EUD, EUDAMED; CI, Cartão implante; UDI, Sistema UDI; ADDM, Alargamento da definição de DM/novas definições; PP, Painéis de peritos; EUDP, Abertura parcial da EUDAMED ao público; PE, Processo de escrutínio; SW, Regras mais detalhadas de *softwares* como DM; AEQ, Atrito a aprovações por equivalência; NIC, Necessidade de IC para DM de classe III e implantáveis; EC, Evidência clínica; AC, Avaliação clínica; RRC, Revisão das regras de classificação; RON, Funções e requisitos mais rigorosos para os ON; MR, Manutenção de registos; IMC, Procedimento para investigações multicêntricas; SSCP, Resumo da segurança e do desempenho clínico; PMCF, Acompanhamento clínico pós-comercialização; TDC, Mais transparência dos dados clínicos na sua generalidade; CDR, Maior capacidade de rastreabilidade na sua generalidade; RSD, Mais requisitos de segurança/desempenho na sua generalidade; SCI, Sistema para gerir conflitos de interesses; NIH, Nomenclatura internacional harmonizada.

[b] **Dificuldades identificadas:** SWC, Maior complexidade dos *softwares*; CVC, Ciclo de vida curto dos DM; DAEM, Demora a entrar no mercado; DCDM, Dificuldade de classificação de produtos-fronteira; DON, Diminuição do número de ON; DFB, Desencorajamento dos fabricantes; ION, Problemas com a independência ON; TRP, problemas de transparência; DEM, Diferenças entre EM; DPME, Difícil implementação para PME; CEL, Custo elevado; RCTR, Reduzido controlo das autoridades; PPI, Problemas com os prazos de implementação; NPAA, Ausência de um programa de aprovação acelerada; PVD, Problemas com a veracidade dos dados; PDE, Problemas com desenho dos estudos; DPGR, Dificuldade em implementar gestão de risco; DSPP, Dificuldade em sustentar os painéis de peritos; NSCI, Desconhecer o funcionamento de sistema de gestão de conflitos; BNM, Baixo nível de maturação do sistema.

[c] **Sugestões:** ECIC, Expandir a capacidade de IC; EPS, Envolver os profissionais de saúde; ECMU, Envolver a comunidade; EAA, Envolver a Academia; MANH, Melhorar as áreas não harmonizadas; IDER, Introdução de dados económicos nos registos; UMRB, Utilizar medidas sistemáticas de risco/benefício; CETA, Comunicação e treino apropriado; GIS, Garantir interoperabilidade de sistemas; ATRP, Aumentar a transparência para o público; CAPR, Abordagem combinada de programação e regulamentação; MCPI, Melhorar a comunicação entre partes interessadas; ADR, Aprimorar os desenhos dos registos; PSIR, Proibição do registo de substâncias de ingestão repetida como DM; ERCI, Avaliar dos conflitos de interesses pelos editores de revistas; FAIP, Fortalecer a autoridade de instituições públicas; CFIC, Cofinanciamento de investigações.

1.2.4 DISCUSSÃO

O risco inerente, o impacto na saúde dos doentes e a complexidade tecnológica dos dispositivos parecem ser fatores preponderantes para a sua notoriedade na literatura. Previsivelmente, os DM das classes mais elevadas, que acarretam riscos mais

significativos, aparentam cativar um maior interesse entre os autores. Por outro lado, os *softwares* também são mencionados recorrentemente, destacando-se como uma parcela que suscita cada vez mais atenção da perspetiva regulamentar.

Num setor reconhecido pela inovação e em expansão acelerada, acentua-se cada vez mais a necessidade de transparência e coordenação da informação e de registo e rastreio dos dispositivos. A criação da plataforma EUDAMED e a implementação do sistema UDI são duas grandes prioridades da comissão europeia e apresentam-se como os aspetos regulamentares com mais relevo na literatura. A nova base de dados tem um potencial enorme, servindo de plataforma para o registo de dispositivos, colaboração, notificação, vigilância e divulgação de estudos clínicos realizados em DM no espaço europeu. Por sua vez, o sistema UDI permitirá o acompanhamento do DM ao longo do seu ciclo de vida, facilitando por exemplo a identificação do dispositivo nos registos médicos dos doentes ou até mesmo a análise dos custos associados ao dispositivo. [60] [61] Relacionado com sistema UDI, encontra-se o cartão implante, que contém informação como o nome, número de série, lote, dados do fabricante e tipo de dispositivo, para permitir que o doente ou o profissional de saúde identifiquem facilmente o dispositivo implantado. [62]

Entre os aspetos regulamentares identificados com maior relevo, identifica-se ainda a necessidade de gerar e avaliar a evidência clínica. O Regulamento 2017/745 estipula um ambiente mais rigoroso para o processo de avaliação clínica, do qual fazem parte os dados provenientes da IC. Em relação a esses dados, é do interesse do fabricante consultar um painel de peritos antes de proceder ao início da investigação com intuito de identificar qual será a melhor estratégia para o desenvolvimento clínico do dispositivo. O promotor terá então de submeter o pedido para realização do estudo através do portal EUDAMED ao EM onde deseja realizar a investigação. O pedido será validado e avaliado, sendo que para dispositivos de menor risco, a validação é suficiente, enquanto os dispositivos de riscos mais significativos têm que passar pelo processo de avaliação. No final da investigação, é dever do promotor disponibilizar o relatório e um resumo dos dados de forma compreensível ao utilizador previsto. [30]

Com o aumento do rigor, torna-se cada vez mais importante equilibrar as novas exigências com capacidade de entrada no mercado de novos dispositivos, sendo que o

novo Regulamento vem impor algumas dificuldades. Dos problemas identificados destacam-se a dificuldade em desenhar estudos capazes de gerar evidência clínica, a crescente complexidade de produtos fronteira e o desencorajamento dos fabricantes.

Para as empresas de DM conseguirem manter a competitividade no setor, têm de ser capazes de atualizar rapidamente os processos internos em resposta à nova regulamentação, o que pode ser exigente e dispendioso, particularmente para as PME. A necessidade de *know-how* especializado capaz de agilizar processos em linha com os novos requisitos é cada vez mais evidente, e poderá contribuir para uma mais célere maturação do sistema. Porém, a existência de profissionais capacitados não é o único fator que pode ajudar a transpor as dificuldades inerentes ao novo Regulamento. Uma implementação mais harmoniosa do RDM dependerá principalmente de uma boa comunicação entre as partes, possível através de canais de informação adequados e abertos.

É necessária cooperação entre a comunidade, indústria e as entidades reguladoras, sendo que o maior envolvimento da Academia e dos profissionais de saúde é fundamental. Como resposta ao aumento da exigência dos requisitos, será também necessário expandir a capacidade de IC, que poderá passar pelo fortalecimento da autoridade das instituições públicas e pelo cofinanciamento de investigações. Ainda assim, de uma perspetiva geral, o RDM foi considerado como positivo para o setor principalmente devido ao aumento da transparência e robustez, com algumas ressalvas quanto à alta variabilidade do *expertise* privado e a algumas lacunas face à legislação dos produtos-fronteira.

1.2.5 CONCLUSÕES

O RDM apresenta-se como o esforço para assegurar a saúde e segurança dos doentes e utilizadores de DM, sem comprometer a inovação e a competitividade europeia. Os resultados sugerem que as promissoras exigências regulamentares serão mais robustas, sustentáveis e transparentes. No entanto, será necessário garantir o equilíbrio entre a disponibilidade de DM no mercado e a exigência dos requisitos. Este aumento da exigência gera algumas dificuldades, mas também oportunidades, como a necessidade de investimento na IC em DM. Em resposta às dificuldades, será fundamental melhorar

a comunicação e o envolvimento da comunidade, profissionais de saúde, indústria, entidades reguladoras e Academia.

1.2.6 LIMITAÇÕES

Esta revisão apresenta as seguintes limitações:

(1) Tendo em conta que é um projeto individual, a limitação mais evidente é que não existiu discussão de divergências na inclusão/exclusão dos artigos; (2) foi utilizada apenas uma base de dados (MEDLINE Pubmed), auxiliada pelos Regulamentos, Diretivas e qualquer outra fonte de informação relevante *post-hoc*; (3) a análise centrou-se em artigos publicados a partir de 2017, ano da publicação dos novos Regulamentos, o que pode ser um fator limitante pela possibilidade de publicações anteriores a essa data; (4) por último, a pesquisa foi realizada em janeiro de 2021, sendo que o RDM foi implementado a 26 de Maio de 2021, o que pode ter impacto no número de artigos publicados sobre este assunto.

PARTE II - DESCRIÇÃO ESTÁGIO CURRICULAR NA OWLPHARMA CONSULTING, LDA.

2.1 APRESENTAÇÃO DA ENTIDADE DE ACOLHIMENTO

2.1.1 HISTÓRIA

A Owlpharma é uma empresa de consultoria no campo farmacêutico que providencia suporte técnico-científico a organizações nacionais e internacionais. [63] Fundada em 2013 no Instituto Pedro Nunes (Coimbra) sob o nome Blueowl, a empresa alterou a sua designação para Owlpharma em 2014. Encontra-se abrangida pelos códigos 70220 (Outras atividades de consultoria para os negócios e a gestão) e 46460 (Comércio por grosso de produtos farmacêuticos) do sistema de Classificação Português das Atividades Económicas. [64]

Desde a sua formação, a Owlpharma tem vindo a destacar-se como uma empresa de referência na área, tendo sido galardoada com o prémio de "Empresa Gazela" da Região Centro em 2018 e 2019 pela afirmação da sua competitividade e construção de sucesso a um ritmo acelerado. [65] [66] A Owlpharma recebeu também a distinção de PME líder em 2020 graças ao seu perfil de desempenho superior. [67]

2.1.2 LOCALIZAÇÃO

A empresa estabelece-se legalmente no IPN - Incubadora na Rua Pedro Nunes, 3030-199 Coimbra, Portugal. No entanto, à data deste relatório, os colaboradores distribuem-se por dois escritórios — o escritório de Coimbra localizado na Avenida da Guarda Inglesa, n79, RC/C 3040-193 Coimbra, Portugal e o escritório de Lisboa na Rua Padre Américo 18F, Escritório 1, 1600-548 Lisboa, Portugal. [63]

2.1.3 MISSÃO E VISÃO

A missão da Owlpharma é criar um ambiente interno que seja motivador, enriquecedor e que promova a satisfação social e económica dos colaboradores. Os focos da empresa são o cliente e a elevada qualidade do serviço, proporcionando soluções para necessidades emergentes. Socialmente, a Owlpharma compromete-se a ser produtiva, competitiva e responsável.

A visão da Owlpharma é estabelecer-se como uma consultora de referência nacional e internacional. A empresa pretende ser reconhecida pela qualidade do serviço, compromisso, inovação e bom ambiente interno. [63]

2.1.4 ORGANIZAÇÃO

À data, a Owlpharma apresenta aproximadamente 40 colaboradores distribuídos por 4 departamentos. Os departamentos incluem: Assuntos Regulamentares (DAR); Garantia da Qualidade (DGQ), Farmacovigilância (DFV) e departamento Médico e Científico (DMC). A organização hierárquica da empresa encontra-se explícita no Anexo 2.

O DAR disponibiliza serviços de desenvolvimento, introdução, *marketing* e manutenção do produto no mercado. Os serviços disponibilizados pelo DGQ incluem a realização de auditorias, a preparação e implementação de sistemas de qualidade e a elaboração de documentos de qualidade. Já o DFV faz a gestão de sistemas de farmacovigilância, e delegação de responsáveis de farmacovigilância. Por último, o DMC é responsável pela escrita clínica e toxicológica. [63]

2.2 OBJETIVOS DO ESTÁGIO

O estágio curricular na Owlpharma revelou-se uma oportunidade de desenvolvimento pessoal, profissional e académico. Os objetivos do estágio encontram-se explícitos na tabela 3.

Tabela 3. - Oportunidades de desenvolvimento e objetivos do estágio curricular na Owlpharma

Desenvolvimento	Objetivo
Pessoal	• Averiguar possíveis áreas de interesse • Comunicar com colaboradores e estabelecer relações interpessoais
Profissional	• Assimilar os valores e a ética de trabalho da empresa • Incorporar procedimentos e rotinas • Contactar com a realidade regulamentar e com os padrões de exigência nacionais e europeus
Académico	• Enquadrar o conteúdo curricular no ambiente laboral ▪ Aplicar conceitos de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Gestão da Qualidade, Escrita Médica e Gestão Organizacional ▪ Relacionar a Investigação Clínica com as atividades realizadas

2.3 REGISTO DE PROGRESSO DE ESTÁGIO

2.3.1 ATIVIDADES

Apesar do cerne do estágio ser a cooperação com a equipa de AR da Owlpharma, surgiu a oportunidade de interagir com os outros departamentos da empresa. As atividades desenvolvidas ao longo dos 8 meses de estágio (de 7 de outubro de 2020 a 31 de maio de 2021) encontram-se abaixo apresentadas. O Anexo 3 reúne sob a forma tabelar as atividades desenvolvidas ao longo do período de estágio e proporciona uma perspetiva geral do período de tempo despendido em cada departamento.

2.3.1.1 Assuntos Regulamentares

2.3.1.1.1 Pré-submissão de pedido de AIM no portal SMUH-AIM

A plataforma SMUH-AIM é um recurso online desenvolvido pelo INFARMED, I.P. que está enquadrado no Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano. Quando um titular de AIM pretende que um medicamento seja colocado no mercado através de um procedimento nacional ou de reconhecimento mútuo/descentralizado (no qual Portugal seja EM de referência e EM envolvido), tem obrigatoriamente de carregar a informação na plataforma e efetuar o pagamento da respetiva taxa. O requerente deve utilizar o manual de carregamento para garantir que informação é devidamente inserida na plataforma. [68]

A Owlpharma, como entidade de consultoria a terceiros, tem acesso às credenciais dos clientes e é responsável pela criação de novos registos na plataforma. Para efetuar uma pré-submissão, é necessário inserir os seguintes elementos: (1) Informação do requerente; (2) Informação do procedimento; (3) Tipo de pedido; (4) Caracterização do pedido; (5) Apresentações requeridas; (6) Composição qualitativa e quantitativa em relação à substância ativa e aos excipientes, (7) Cadeia de produção e (8) Documentos anexos.

O carregamento foi suportado pela informação constante num formulário de pedido eletrónico (*eAF* na sigla em inglês) previamente preenchido.

2.3.1.1.2 Comparações EUCSI com o RCM

Um EUCSI (*European Union Core Safety Information* na sigla em Inglês) é um documento de gestão que permite que o titular de AIM rastreie a informação essencial de segurança que deve constar nos textos (RCM e FI) dos seus medicamentos autorizados no Espaço

Económico Europeu (EEE). O documento EUCSI provém do cliente, é redigido em inglês e contém informação do ponto 4.2 (Indicações terapêuticas) até ao ponto 5.3 (Dados de segurança pré-clínica) do RCM. As comparações EUCSI foram realizadas maioritariamente para medicamentos genéricos, sendo que o procedimento é diferente tendo em conta o estado de AIM (autorizado/revogado) do medicamento de referência em Portugal. Caso o medicamento de referência esteja autorizado, a tarefa consiste numa comparação tripla, examinando o documento EUCSI, o RCM do medicamento genérico e o RCM do medicamento de referência e assinalando as diferenças ou lacunas na informação. Caso o medicamento de referência esteja revogado (ou não esteja autorizado em Portugal), a comparação é dupla cingindo-se ao documento EUCSI e ao RCM do medicamento genérico.

O DAR da Owlpharma está incumbido de preencher os EUCSI. No entanto, a elaboração do documento é da responsabilidade do DFV do cliente, que o atualiza considerando informações de segurança provenientes das autoridades. Após a comparação do EUCSI com o RCM, se existirem diferenças significativas, deverá ser submetido um pedido de alteração de segurança. O EUCSI estabelece-se assim como uma atividade interface entre assuntos regulamentares e farmacovigilância.

As comparações de EUCSI com RCM foram uma das atividades mais realizadas e que consumiram mais tempo, correspondendo a aproximadamente 33% do tempo total de estágio.

2.3.1.1.3 Traduções para Assuntos Regulamentares

As traduções constituem um volume considerável de trabalho na Owlpharma, principalmente porque é uma atividade transversal a quase todos os departamentos. As traduções necessitam de ser rigorosas e de empregar os termos técnicos apropriados, por isso os colaboradores com valências específicas no campo clínico e farmacêutico são bastante valorizados. As traduções para o DAR ocuparam aproximadamente 15% do tempo total de estágio.

Para permitir uma elevada qualidade das traduções e minimizar perda ou distorção de informação, a Owlpharma assegura o acesso a ferramentas especializadas a todos os seus colaboradores. Foram disponibilizadas credenciais de acesso às ferramentas MedDRA

("*Medical Dictionary for Regulatory Activities*") e à base de dados "*Standard Terms*". O MedDRA foi desenvolvido pelo ICH no final dos anos 1990 e inclui terminologia médica harmonizada para facilitar a partilha internacional de informação regulamentar, sendo que no âmbito deste estágio foi utilizado principalmente para a pesquisa de doenças, condições e reações adversas. [69] Por outro lado, o "*Standard Terms*" é da responsabilidade da Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e dos Cuidados de Saúde (EDQM na sigla em inglês) e contém informação farmacêutica, tendo sido utilizado para traduzir formas farmacêuticas, vias e modos de administração, recipientes e unidades de apresentação [70].

Na Tabela 4 encontram-se detalhadas as traduções realizadas para o DAR da Owlpharma. Foram traduzidos documentos de inglês para português, espanhol para português e espanhol para inglês.

Tabela 4. - Conteúdos das traduções realizadas para o departamento de Assuntos Regulamentares

Documento	Tradução	Conteúdo	Tempo consumido*
Textos	ING → PT ES → PT	RCM, FI, ROT	~63%
"GAP analysis" de módulos do CTD	ES → ING	3.2.P (módulo de documentação de qualidade do produto acabado); 3.2.S (módulo de documentação de qualidade de substância ativa; 3.2.R (módulo de documentação regional)	~7%
Documentação variada do fabricante	ES → ING	• Especificações da matéria-prima • SOPs diversos: testes de esterilidade; claridade e grau de opalescência; contagem de partículas subvisíveis; determinação de fosfatos; cor de acordo com a farmacopeia europeia; fotómetro de chama; determinação de pH; substâncias relacionadas; • Especificações do Produto acabado; conteúdo de substância ativa	~30%

Legenda: ING, Inglês; PT, português; ES, espanhol; RCM, Resumo das Características do Medicamento; FI, folheto informativo; ROT, rotulagem; CTD, Documento Técnico Comum (sigla em inglês); SOP, Procedimentos Padronizados de Operação (sigla em inglês).

**Percentagem aproximada de tempo consumido em relação ao tempo total despendido nas traduções para o departamento de Assuntos Regulamentares da Owlpharma.*

A tradução de textos corresponde à maior parcela das traduções efetuadas e tem a particularidade da exigência de conformidade com o "*template QRD*". O grupo de Revisão

da Qualidade de Documentos (QRD na sigla em inglês) é um grupo de trabalho da EMA que é responsável pela elaboração, revisão, e atualização de *templates* de informação do produto, ou seja, RCM, FI e ROT.

O RCM tem 10 secções de preenchimento obrigatório e algumas subsecções: (1) Nome do medicamento; (2) Composição qualitativa e quantitativa; (3) Forma farmacêutica; (4) Informações clínicas; (5) Propriedades farmacológicas; (6) Informações farmacêuticas; (7) Titular de AIM; (8) Número da AIM, (9) Data da primeira autorização/renovação da AIM e (10) Data da revisão do texto.

A secção 4. e a secção 5. são as secções mais complexas. A secção 4. subdivide-se nas secções: 4.1 (Indicações terapêuticas); 4.2 (Posologia e modo de administração); 4.3 (Contraindicações); 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização); 4.5 (Interações medicamentosas e outras formas de interação); 4.6 (Fertilidade, gravidez e aleitamento); 4.7 (Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas), 4.8 (Efeitos indesejáveis) e 4.9 (Sobredosagem). A secção 5. subdivide-se nas secções: 5.1 (Propriedades farmacodinâmicas), 5.2 (Propriedades farmacocinéticas) e 5.3 (Dados de segurança pré-clínica).

O FI por sua vez tem 6 secções: (1) O que é o medicamento e para que é utilizado; (2) O que precisa de saber antes de tomar o medicamento; (3) Como tomar o medicamento; (4) Efeitos indesejáveis possíveis, (5) Como conservar o medicamento e (6) Conteúdo da embalagem e outras informações. [71]

2.3.1.1.4 Documento Técnico Comum (CTD na sigla em inglês)

A organização num único documento da informação de Qualidade, Segurança e Eficácia de um medicamento foi revolucionária para a indústria farmacêutica, facilitando o processo de revisão, amenizando a necessidade de replicação da informação e possibilitando uma submissão eletrónica uniforme. Desde 2003, a submissão em formato CTD para novos pedidos é obrigatória na UE e no Japão e altamente recomendável nos EUA. Em Portugal, é obrigatório desde 1 de janeiro de 2012 que o CTD seja submetido em formato digital (eCTD). [72][73]

O CTD tem 5 módulos e organiza-se esquematicamente em forma de triângulo (Figura 2). O módulo 1 deve conter informação administrativa local, e pode ser variável entre regiões e autoridades. O módulo 2 corresponde aos resumos dos módulos 3, 4 e 5. No módulo 3 deve constar a informação de qualidade do medicamento, no módulo 4 a informação pré-clínica e no módulo 5 a informação clínica. A organização do CTD encontra-se detalhada na orientação M4(R4) do ICH. [72]

Por sua vez, os conteúdos dos módulos 3, 4 e 5 encontram-se explícitos nas orientações do ICH M4Q(R1), M4S(R2) e M4E(R2), respetivamente. [74][75][76] O módulo mais trabalhado pela equipa de AR da Owlpharma é o módulo 3, correspondente à qualidade química, de fabrico e controlo da substância ativa e do produto acabado.

Figura 2. - Representação em diagrama da organização do CTD - ICH (Adaptado de "Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – ICH M4")

2.3.1.1.4.1 Preparação de documentação para o módulo 1 do CTD

Esta atividade consistiu na preparação e organização de documentação administrativa do módulo 1 do CTD. Foram preparados os documentos explícitos na Tabela 5.

Tabela 5. - Descrição da documentação administrativa do módulo 1 do Documento Técnico Comum

Documento	**Descrição**
Braille	A identificação de um medicamento em *Braille* na rotulagem é extremamente importante para indivíduos com deficiências ou incapacidades visuais. Para elaboração da marcação em Braille, foi utilizado o conversor online "*ATRACTOR*" e a norma orientadora para aplicação do *Braille* na rotulagem de medicamentos aprovada pelo INFARMED, I.P. [77] [78]
Declaração para a utilização de comunicações email com o INFARMED, I.P.	É obrigatório anexar este documento com a identificação do endereço de correio eletrónico para onde o requerente pretende que o INFARMED, I.P. dirija as comunicações.
Declaração de autorização para utilização dos estudos de biodisponibilidade.	O promotor dos estudos de biodisponibilidade deve declarar que autoriza a utilização dos seus dados.
Declarações de identidade	Declaração em como o medicamento é qualitativa e quantitativamente idêntico ao usado nos estudos de biodisponibilidade - bioequivalência.
PoA	Declaração em como o contacto na Owlpharma foi autorizado a submeter e corresponder com o INFARMED, I.P.

Legenda: PoA, procuração de transferência de poderes (Power of Attorney, em inglês).

Além dos documentos mencionados, foi preenchido o "*Formulário eletrónico Volume 2B, módulo 1.2, Informação Administrativa*" [79] – O *eAF* deve ser preenchido com o máximo detalhe e atenção. No entanto, existem alguns aspetos dignos de nota.

A escolha do tipo de procedimento é essencial, sendo que procedimentos nacionais, de reconhecimento mútuo e descentralizados são os mais frequentes na empresa. Outro aspeto relevante é a escolha da base legal de acordo com a Diretiva 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho. As bases legais correspondem: ao artigo 8(3), caso seja necessário o *dossier* completo; ao artigo 10(1) se o pedido for para um genérico; ao artigo 10(3) para medicamentos híbridos; ao artigo 10(4) para biossimilares; ao artigo 10a para uso bem estabelecido; ao artigo 10b para combinação fixa, ao artigo 10c para medicamentos com consentimento informado e ao artigo 16a para registo de uso tradicional de medicamentos à base de plantas. [80] Cerca de 90% do volume de trabalho

da Owlpharma está relacionado com medicamentos genéricos, portanto a base legal mais habitual é o artigo 10(1).

Além do tipo de procedimento e da base legal, é necessário inserir informações sobre as particularidades do pedido de AIM, como o nome e o código ATC da substância ativa, a dosagem e a forma farmacêutica, a via de administração e o sistema de fecho do acondicionamento primário.

Outro aspeto essencial no preenchimento do *eAF* é a inserção da cadeia de fabrico. Tendo por base a documentação recebida do cliente, é necessário identificar todos os intervenientes na cadeia de fabrico, tanto da substância ativa como do produto acabado. Desta forma, devem ser inseridos os contactos dos fabricantes de substância ativa e respetivos intermediários da substância ativa, dos fabricantes do produto a granel, dos locais de acondicionamento primário e secundário, dos locais de controlo e teste dos lotes e dos responsáveis pela libertação dos lotes. Para comprovar a qualidade dos seus serviços, é necessário carregar um certificado para cada entidade. Os certificados podem ser fornecidos pelo cliente ou encontrados na base de dados EudraGMDP, que inclui Autorizações de Fabrico e Importação (MIA na sigla em Inglês) e Boas Práticas de Fabrico (GMP na sigla em Inglês). [81] Não é necessário carregar estes certificados para os fabricantes de substância ativa. Já para os responsáveis de libertação de lotes é necessário o carregamento de uma Declaração QP (*Qualified Person* em Inglês), atestando que existe informação suficiente para confirmar que a substância ativa utilizada nos lotes de produto acabado que libertam é de qualidade.

Além disso, é necessário carregar informação relativa aos ensaios de bioequivalência/biodisponibilidade, indicando o título do estudo, o código do protocolo, o número EudraCT e as informações da entidade que realizou o estudo. Finalmente, carrega-se a composição qualitativa e quantitativa do medicamento (substância ativa e excipientes).

2.3.1.1.4.2 Módulo 2 - Resumo Global da Qualidade (QOS na sigla em inglês)

A Owlpharma tem uma forte ação nacional, mas também tem vários projetos internacionais. O grau de maturidade regulamentar não é o mesmo em todos os países,

sendo que por vezes são necessárias adaptações para cumprir com as exigências de cada autoridade.

Este projeto consistiu no preenchimento de QOS, que são resumos das informações do módulo 3 do CTD. A particularidade desta tarefa reside na utilização de modelos desenvolvidos pela Comunidade Africana Este. Assim, os QOS foram preenchidos em linha com o Anexo VI do "*Compêndio de avaliação de medicamentos e harmonização do registo regulamentar de medicamentos na Comunidade Africana Este*". [82]

À semelhança do módulo 3 do CTD, o QOS também se divide na parte relativa à substância ativa (Parte S) e na parte do produto acabado (Parte P), sendo que cada ponto do QOS reproduz de forma resumida a informação contida no respetivo ponto do módulo 3.

2.3.1.1.4.3 Módulo 3

O módulo 3 organiza-se numa estrutura em árvore, com sucessivas divisões.

O módulo 3 está dividido em: 3.1 Tabela de conteúdos, 3.2 Corpo de informação e 3.3 Referências bibliográficas. Por sua vez, o corpo de informação subdivide-se em 4 pontos, sendo eles o 3.2.S (Substância ativa), o 3.2.P (Produto acabado), o 3.2.R (Informação Regional) e o 3.2.A (Apêndices).

O módulo 3.2.S é constituído por: 3.2.S.1 Informação geral, 3.2.S.2 Fabrico, 3.2.S.3 Caracterização, 3.2.S.4 Controlo da substância ativa, 3.2.S.5 Padrões de referência ou materiais, 3.2.S.6 Sistema de fecho do recipiente, 3.2.S.7 Estabilidade.

Por sua vez, o módulo 3.2.P é constituído por: 3.2.P.1 Descrição e composição, 3.2.P.2 Desenvolvimento farmacêutico, 3.2.P.3 Fabrico, 3.2.P.4 Controlo de excipientes, 3.2.P.5 Controlo do produto acabado, 3.2.P.6 Padrões de referência ou materiais, 3.2.P.7 Sistema de fecho do recipiente, 3.2.P.8 Estabilidade. [74][75][76]

As divisões prosseguem até ao conteúdo de cada ponto ser tão elemental quanto possível. Na Tabela 6, encontram-se explícitos os módulos elaborados e consolidados no âmbito deste estágio para o DAR, ordenados pela data de execução da atividade.

Tabela 6. - Especificação dos módulos do Documento Técnico Comum elaborados para o departamento de Assuntos Regulamentares da Owlpharma

Projeto	Data	Módulos elaborados
1	04/11/2020	32p1; 32p32; 32p4
2	18/11/2020	32p33
3	25/11/2020 26/11/2020	32p33; 32p34; 32p52
4	10/12/2020	32p53
5	08/03/2021	32p32; 32p33; 32p34 e 32p35
6	06/05/2021 13/05/2021 14/05/2021 31/05/2021	23p; 32p33; 32p34; 32p35; 32p51; 32p52; 32p53; 32p54; 32p55; 32p56; 32p57; 32p58; 32p6

O número de módulos elaborados é um bom exemplo da atribuição de tarefas cada vez mais complexas ao longo do progresso no estágio.

2.3.1.1.5 Alterações aos termos de AIM

Os medicamentos estão sujeitos a mudanças ao longo do seu ciclo de vida, sendo que é fundamental o registo e atualização da sua informação regulamentar após a obtenção de AIM. As mudanças nos medicamentos são realizadas através de procedimentos designados "Alterações aos termos de AIM". [83]

Existem alterações aos termos de AIM dos tipos IA, IA_{IN} e IB (*minor*), alterações do tipo II (*major*) e extensões de AIM, sendo que a avaliação por parte da entidade reguladora é adaptada ao risco inerente a cada alteração.

As alterações do tipo IA têm um impacto nulo ou insignificante na Qualidade, Segurança ou Eficácia do medicamento. Habitualmente, consideram-se alterações do tipo IA: as mudanças administrativas; a eliminação de locais de fabrico; as atualizações em linha com monografias ou procedimentos aprovados mais recentes, as mudanças na embalagem exterior e o aumento do rigor de especificações (caso não sejam resultado de eventos inesperados). As alterações do tipo IA devem ser notificadas à autoridade no prazo de 12 meses após implementação da alteração ("*Do and Tell*" em inglês).

À semelhança das alterações do tipo IA, as alterações do tipo IA_{IN} também têm um impacto nulo ou insignificante na Qualidade, Segurança ou Eficácia do medicamento, no entanto, são relevantes para a monitorização contínua do medicamento. Assim, apesar de apenas

obrigatória a notificação às autoridades, esta deve ser realizada entre 15 a 30 dias após a data de implementação da alteração.

As alterações do tipo IB também são mudanças menores, estando incluídas neste grupo todas as alterações que não são de tipo IA, nem de tipo II, nem extensões. É obrigatório submeter a alteração à autoridade reguladora e aguardar pela avaliação ("*Tell, wait and do*" em inglês).

Por outro lado, as alterações de tipo II são mudanças que já podem ter um impacto significativo, mas que não são extensões. Entre outras, as alterações do tipo II podem resultar de: adição ou alteração das indicações terapêuticas; alterações significativas ao RCM resultantes de nova informação de segurança; mudanças fora do alcance das especificações aprovadas ou alterações substanciais ao processo de fabrico/formulação/perfil de impurezas. As alterações do tipo II só podem ser implementadas após rigorosa avaliação e decisão da autoridade competente ("*Tell, wait and do*").

Já as extensões resultam de mudanças na substância ativa (substituição por um sal/éster com propriedades idênticas, substituição por um isómero com caraterísticas semelhantes…) ou na dosagem, forma farmacêutica ou via de administração (alteração da biodisponibilidade, farmacocinética, potência…). As extensões também necessitam de uma avaliação cuidadosa e aprovação prévia da autoridade.

Em alguns casos particulares podem ser feitos agrupamentos de alterações ("*grouping*" em inglês) para facilitar o processo de revisão e minimizar a carga burocrática ou partilha de trabalho ("*worksharing*" em inglês) para evitar duplicação de trabalho. As alterações aos termos de AIM são reguladas pelo Regulamento da Comissão n.º 1234/2008 de 24 de novembro de 2008, posteriormente emendado pelo Regulamento da Comissão n.º 712/2012 de 3 de agosto de 2012. [84] [85]

Além do tipo, é importante que o requerente defina corretamente o âmbito da alteração. Para isso, a EMA elaborou um documento de suporte com os âmbitos exatos para todas as alterações possíveis. Os âmbitos dividem-se em 3 categorias principais: A – alterações

Administrativas, B – alterações de Qualidade e C – alterações de Segurança, Eficácia e Farmacovigilância. [86]

A partir de 5 de agosto de 2013, em Portugal, tornou-se obrigatória a submissão de todas as alterações aos termos de AIM (obtidas por procedimento nacional e de reconhecimento mútuo) através da plataforma eletrónica SMUH-ALTER. [87] No âmbito deste estágio, não foi realizado nenhum carregamento na plataforma, mas foram preparados os documentos de suporte.

2.3.1.1.5.1 Alteração IB - harmonização com medicamento de referência

As harmonizações são alterações de segurança realizadas a medicamentos genéricos, sendo que o seu âmbito corresponde à alínea C.I.2.a da orientação da EMA. [86]

Um esquema do procedimento de harmonização encontra-se explícito na Figura 3. Na prática, a harmonização consiste em igualar o RCM e o FI do genérico ao RCM e FI do medicamento de referência. A consulta do portal SMUH-ALTER é fundamental pois permite examinar todas as alterações já realizadas ao genérico (averiguando o número de processo individual da nova alteração) e as alterações que estão em curso ("*ongoing variations*" em inglês). A informação das alterações em curso deve ser incluída na nova harmonização, possibilitando uma avaliação conjunta pelo gestor do INFARMED, I.P. e garantindo que não existem perdas de informação. A plataforma permite ainda descarregar os textos aprovados do produto numa versão editável, que serão a base para a harmonização. Complementarmente ao SMUH-ALTER, deve ser utilizado o Infomed para descarregar os textos do medicamento de referência.

Além dos textos, foram ainda preparados: o requerimento do pedido de alteração, a tabela de acompanhamento ("*tracking table*" em Inglês) e o *eAF* do pedido de alteração aos termos de AIM.

A preparação de documentação suporte à submissão de harmonizações correspondeu a aproximadamente 10% do tempo total de estágio.

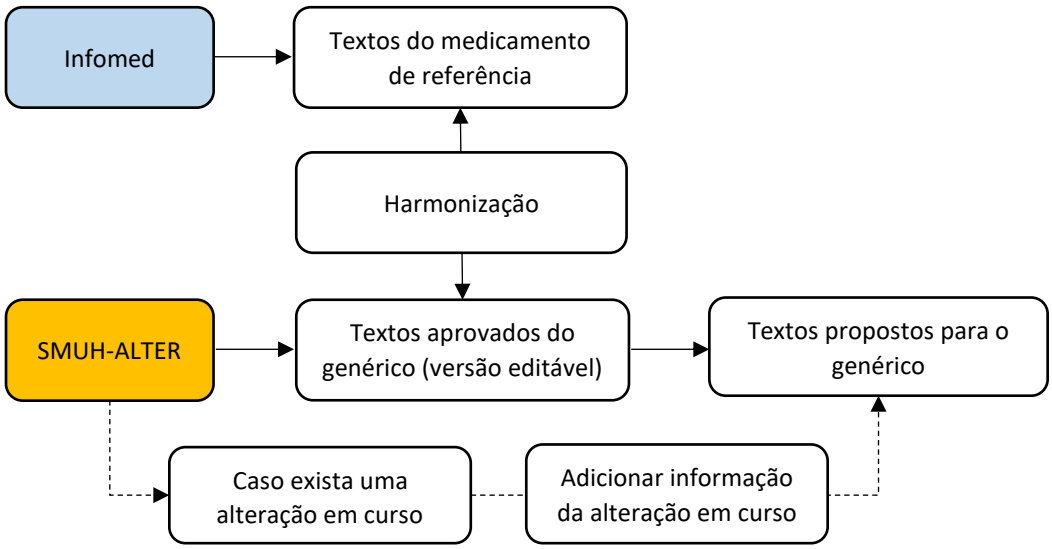


Figura 3. - Representação em diagrama do procedimento de harmonização de textos com o medicamento de referência

2.3.1.1.5.2 Alteração IB no seguimento de publicação de minutas CMDh

O Grupo de Coordenação para Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados (CMDh na sigla em inglês) é um dos grupos de trabalho da EMA com o leque de atividades mais diversificado. O CMDh reúne-se mensalmente e emite comunicados de imprensa, orientações, *Q&As* e informações para medicamentos de uso humano. [88]

Ocorreu uma reunião do CMDh e a respetiva minuta foi publicada. Um dos aspetos abordados na reunião estabeleceu a posição do Comité em relação a um "Relatório Periódico de atualização de Segurança" (PSUR em inglês). Na prática, a minuta indica que informações devem ser adicionadas ou retiradas do RCM e do FI de certos medicamentos. Contudo, não foi publicada uma tradução oficial em português das alterações a realizar.

Assim, esta alteração correspondeu ao âmbito da alínea C.1.3.z da orientação da EMA (recomendação CMDh em relação ao artigo 5º do Regulamento da Comissão n.º 1234/2008 de 24 de novembro de 2008), sendo uma implementação de redação de texto acordada pela autoridade competente, mas que necessita de uma avaliação mínima (tradução que ainda não foi estabelecida). [86] [89]

Comparativamente às harmonizações, as alterações no seguimento de publicação de minutas do CMDh são mais fáceis de preparar, uma vez que não implicam a comparação de textos, mas apenas a modificação em linha com a recomendação. No entanto, continuam a ser alterações IB e serão avaliadas pela autoridade, o que permite realizar pequenas alterações textuais. Um esquema das alterações no seguimento de publicação de minutas do CMDh encontra-se explícito na figura 4.

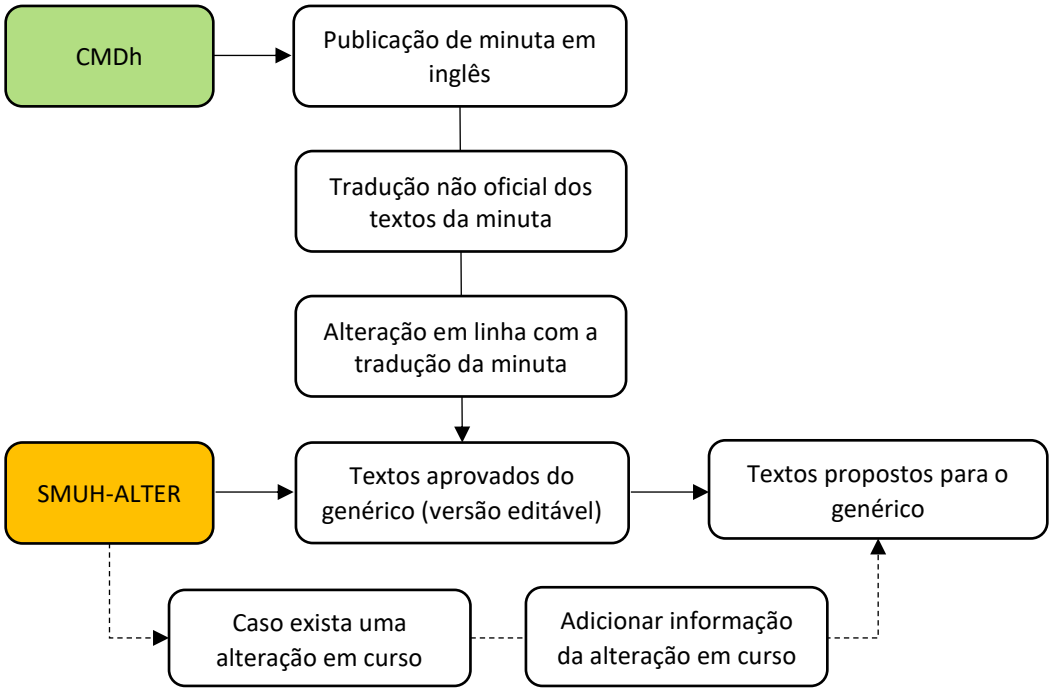


Figura 4. - Representação em diagrama do procedimento de alteração de textos em linha com a publicação de minutas do CMDh

2.3.1.1.5.3 Alteração IB no seguimento de publicação de PSUSA

Caso exista uma tradução oficial publicada, à partida a alteração seria tipo IA e cairia no âmbito de uma alteração C.1.3.a. No entanto, esta alteração em particular correspondia ao tipo IA_{IN}, ou seja, deveria ter sido submetida de imediato. Como tal não aconteceu, foi necessário elevar a tipificação para tipo IB.

2.3.1.1.6 Pesquisa e identificação de medicamentos de referência a nível europeu

Um medicamento genérico tem a mesma composição qualitativa e quantitativa de substância ativa e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, e deve demonstrar-se bioequivalente geralmente através de estudos de biodisponibilidade. [80]

Por sua vez, o medicamento de referência é um medicamento que obteve AIM no EEE através da submissão de um *dossier* completo (informação de Qualidade, Segurança e Eficácia). Os requerentes de pedido de AIM de um genérico devem identificar cuidadosamente o medicamento de referência.

Nesta atividade o cliente pretendia a pesquisa de medicamentos aprovados no EEE que incluíssem somente a substância ativa de interesse e para uma indicação terapêutica específica. Para isso foram consultados os portais eletrónicos das 33 autoridades competentes nacionais europeias. As maiores dificuldades encontradas foram as barreiras linguísticas e os diferentes graus de maturação na organização dos recursos informáticos.

Por não existir definido um procedimento interno na empresa, esta foi a atividade que mais favoreceu a criatividade individual. Foi elaborada uma tabela com: (1) o nome e país da autoridade; (2) o endereço onde foi encontrada a informação; (3) os termos de pesquisa; (4) a existência de algum medicamento autorizado contendo a substância ativa de interesse; (5) o nome do medicamento; (6) a indicação terapêutica; (7) a dosagem; (8) a forma farmacêutica; (9) o titular de AIM; (10) a data de autorização, (11) a base legal e (12) o estado de comercialização. A base legal foi uma das lacunas mais recorrentes, transversal a grande parte das bases de dados europeias.

2.3.1.1.7 Determinação de preço de medicamento não genérico

A formação de preços de medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados encontra-se descrita no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho e nos artigos 6.º e 9.º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. [90] [91]

O preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos é composto: pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pela margem do distribuidor, pela margem do retalhista, pela taxa sobre a comercialização e pelo IVA. A formação de preços de um medicamento resulta da média do PVA do mesmo medicamento (ou de um medicamento farmaceuticamente similar) nos países de referência, que são definidos anualmente. Um dos critérios de seleção dos países de referência é apresentarem um produto interno bruto per capita semelhante a Portugal. Ao PVA médio obtido, acrescem as restantes variáveis. [92]

Os endereços para localizar os PVA nos países de referência encontram-se explícitos na página do INFARMED, I.P. alusiva à atribuição de preços, sendo que à data os países de referência são a Espanha, França, Itália e Eslovénia. Além das hiperligações, o INFARMED, I.P. disponibiliza um formulário de cálculo em *Excel*, no qual é necessário o preenchimento das informações do medicamento, as informações dos medicamentos não genéricos para referência de preço e os PVA desses medicamentos, sendo que o PVP é calculado automaticamente.

2.3.1.2 Farmacovigilância

2.3.1.2.1 Traduções para o Departamento de Farmacovigilância

Numa fase inicial do período de estágio foram realizadas algumas traduções de documentos com informação de segurança para o DFV. Entre os documentos traduzidos destaca-se a tradução para inglês da "Norma da DGS n.º 016/2020, de 25 de setembro de 2020" dirigida aos profissionais de saúde e alusiva à vacinação contra a gripe em contexto de pandemia COVID-19 e alguns excertos do "Programa Nacional de Vacinação 2020".

2.3.1.2.2 Pesquisa nacional de literatura - Contagem de HITs do Congresso Nacional de Medicina Interna 2020 e preparação do relatório de análise da pesquisa nacional

As medidas para facilitar o processo de farmacovigilância na UE encontram-se explícitas nas "Boas Práticas de Farmacovigilância" (GVP na sigla em inglês). O *input* do sistema de farmacovigilância pós-autorização deriva de informação proveniente de fontes solicitadas e relatórios de fontes não-solicitadas. A informação de fontes solicitadas é aquela que provém de um sistema organizado de coleta de dados, como os ensaios clínicos, os questionários a doentes e profissionais de saúde e os estudos não-intervencionais. Já as informações de origem não-solicitada podem ser: espontâneas (se a fonte não tiver um sistema organizado de coleta de dados); baseadas na pesquisa da literatura, baseadas em fontes não-médicas e derivadas da internet ou dos media digitais.

Assim, a pesquisa da literatura estabelece-se como uma fonte de informação fundamental para a monitorização do perfil de segurança e atualização da razão risco/benefício de medicamentos já introduzidos no mercado. Segundo as GVP, os titulares de AIM devem estabelecer procedimentos para rastrear sistematicamente as possíveis publicações nas bases de dados mais utilizadas (MEDLINE Pubmed, EMBASE…). Além disso, os titulares

devem ainda pesquisar em revistas científicas locais dos países onde o medicamento tenha AIM.

O formato para a submissão de uma reação adversa a um medicamento que ocorra num dado doente num período específico de tempo designa-se "Relatório de Caso Individual de Segurança" (ICSR na sigla em inglês). Um ICSR válido deve conter um notificador identificável, um doente identificável, pelo menos uma reação adversa suspeita e pelo menos um medicamento suspeito.

Os titulares de AIM devem identificar e manter um registo dos ICSR encontrados na literatura e submeter às autoridades dentro dos prazos estipulados. No entanto, a EMA monitoriza as notificações na literatura de reações adversas a algumas substâncias ativas selecionadas. Este serviço chama-se "Monitorização da Literatura Médica" (MLM na sigla em inglês) e para evitar duplicação de esforços, o titular deverá submeter apenas os ICSR das substâncias não cobertas pelo serviço.

Segundo as GVP, o sucesso da pesquisa pode ser medido considerando a precisão e a sensibilidade. A sensibilidade é a proporção de registos encontrados (*HITS*) em relação ao número total de registos. A precisão é a proporção de *HITS* relevantes em relação ao número total de *HITS*. [93]

Uma das fontes locais de pesquisa bibliográfica mais relevantes em Portugal é a "Revista Portuguesa de Medicina Interna". Em agosto/setembro de 2020 foi publicado o livro de resumos do 26º Congresso Nacional de Medicina Interna 2020. Cada *HIT* foi previamente analisado por um colaborador da Owlpharma quanto à presença de informações necessárias para ser considerado ICSR (notificador, doente, reação adversa e medicamento) ou de potencial relevância para inclusão no PSUR.

A primeira parte desta atividade consistiu em contar a frequência com que determinadas substâncias foram mencionadas no número total de *abstracts* do congresso. De seguida, foi preparado o documento de suporte à elaboração do relatório de análise da pesquisa local de literatura. Foi preenchida uma tabela com: (1) o nome do artigo; (2) a substância ativa; (3) a data de revisão do *abstract*, (4) a avaliação de ICSR e (5) a avaliação de PSUR.

É digno de nota que, se já não o era, esta tarefa tornou evidente a manifestação prática dos congressos, simpósios e das conferências como fonte fundamental de informação de segurança e balanço risco/benefício.

2.3.1.2.3 Pesquisa internacional de literatura

2.3.1.2.3.1 Bases de dados científicas internacionais

Segundo as GVP, a pesquisa da literatura deve ser realizada pelo menos uma vez por semana. A base de dados MEDLINE Pubmed possibilita receber semanalmente uma notificação por email com os resultados das pesquisas.

A atividade inicia-se ao ler os títulos e *abstracts* dos resultados do email. Caso o *abstract* não contenha nenhuma informação de segurança, deve proceder-se à leitura do seguinte. Caso o *abstract* suscite dúvidas quanto à presença de informação de segurança, o artigo deve ser lido na íntegra. Se for identificada informação de segurança pertinente, o artigo deve ser guardado numa pasta, a substância ativa deve ser sublinhada e a informação deve ser indicada em comentário (por exemplo, "*uso off-label*"). É necessário consultar ativamente a tabela controlo com as especificações dos produtos do cliente (indicações terapêuticas, formas farmacêuticas…) para garantir a pertinência da inclusão dos artigos.

A pesquisa internacional de literatura na Owlpharma é bastante seletiva e tem uma conceptualização baseada no risco. Como tal, são excluídos artigos que reportam dados de ensaios clínicos (caso não tenham informação com impacto na segurança do medicamento aquando da sua utilização dentro das indicações terapêuticas descritas no RCM), artigos que não são explícitos quanto à utilização da substância como fármaco e artigos relativos a estudos em animais ou *in vitro* (exceto se referentes a resistências aos antibióticos).

2.3.1.2.3.2 Bases de dados das autoridades de saúde

Além da base de dados MEDLINE Pubmed, a Owlpharma realiza serviços de monitorização contínua dos *websites* das autoridades de saúde, como por exemplo da Comissão Europeia, da EMA, do CMDh, do INFARMED, I.P, entre outras.

Nesta atividade, o cliente pretendia a monitorização das agendas e das recomendações emitidas pelo Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância da EMA (PRAC na sigla

em inglês), das avaliações individuais de PSUR (PSUSA na sigla em inglês) e do website da Comissão Europeia.

O PRAC reúne-se habitualmente uma vez por mês, sendo da sua responsabilidade a deteção, avaliação, minimização e comunicação do risco de reações adversas, o desenho e avaliação de estudos de segurança pós-comercialização e as auditorias de farmacovigilância. Além disso o PRAC emite recomendações ao CMDh e ao Comité de Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP na sigla em inglês) relativamente a qualquer questão de avaliação de risco ou farmacovigilância. Antes de cada reunião do PRAC, é publicada uma agenda de trabalhos, e após a reunião é publicada uma minuta. [94]

Por sua vez, o PSUR é um documento de farmacovigilância da responsabilidade do titular de AIM que tem por objetivo avaliar a razão risco/benefício de um medicamento no período pós-comercialização. O PSUR deve considerar as informações novas ou emergentes de segurança e apresentar uma análise crítica e compreensiva da razão risco/benefício do medicamento. Os PSUR são submetidos a um processo de avaliação individual (PSUSA), pelo CHMP, PRAC, CMDh e pelo EM líder, o que pode levar a uma atualização dos termos de AIM. [95]

Na prática, a atividade consistiu em consultar os websites das autoridades e verificar todos os documentos emitidos no mês em questão. Os documentos foram então rastreados com as substâncias ativas de interesse para o cliente e os resultados foram analisados e inseridos no relatório de monitorização PRAC/PSUR. Sob forma tabelar, foram identificadas as fontes de informação, descritos os medicamentos envolvidos, o estado da informação (em curso/concluído) e a ação recomendada (se aplicável).

2.3.1.2.3.3 Preenchimento do relatório semanal de pesquisa internacional de literatura

Os resultados relevantes da pesquisa da literatura necessitam de ser compilados num relatório para entrega ao cliente. Esta atividade consistiu no preenchimento da parte II do relatório, onde são indicados: (1) o código do artigo relevante; (2) a descrição da reação adversa; (3) a gravidade da reação adversa; (4) o nome do artigo; (5) o autor; (6) a data de publicação; (7) a data de receção, (8) a data de pedido do artigo completo e (9) a data de receção do artigo completo.

2.3.1.2.4 Preenchimento de base de dados

Aproximadamente 10% do período total de estágio foi despendido no DFV, sendo que metade desse tempo foi aplicado na atividade de consolidação da base de dados.

As bases de dados estabelecem-se como ferramentas essenciais para o armazenamento e organização de dados, permitindo a recuperação de informação. Segundo as GVP, devem ser implementadas medidas de segurança ao longo de todo o percurso da informação para garantir que os dados não são corrompidos. O fluxo de dados começa nos documentos fonte (*HITS* - artigos onde foi encontrada a informação), segue para uma tabela de controlo e só depois para a base de dados.

Existem várias entidades que disponibilizam serviços de bases de dados para farmacovigilância, sendo que as GVP não especificam a utilização de nenhuma em particular, desde que esteja validada. Esta atividade surgiu no decurso de uma mudança de base de dados na Owlpharma. A tarefa consistiu na consolidação da base de dados antiga, para permitir uma migração automática de informação para a nova base de dados.

Assim, foram criados novos casos na base de dados antiga a partir da tabela controlo. A tabela contém informação sobre: (1) identificação do caso; (2) o doente; (3) a reação adversa, (4) o medicamento suspeito e (5) a informação do notificador. O conteúdo de cada secção vai de encontro aos critérios para identificação de um ICSR e encontra-se explícito na tabela 7.

Tabela 7. - Descrição do conteúdo a inserir numa base de dados de farmacovigilância

Secção	**Conteúdo**
(1) caso	Código de identificação; país; ano; tipo (espontâneo, literatura...); fonte
(2) doente	Iniciais; sexo; idade
(3) reação adversa	Data de início; termo descrito; versão MedDRA à data; severidade; avaliação (escala de Naranjo#); causalidade; resultado
(4) medicamento	Nome; substância ativa; dosagem; forma farmacêutica; n.º de registo; n.º de lote; via de administração; duração do tratamento; posologia
(5) notificação	Dia zero*; data de submissão; tipo de notificação; estado do caso (fechado/aberto)

*Legenda: * O dia zero corresponde à data em que a organização tem a informação mínima suficiente para submissão do Relatório de Segurança de Casos Individuais (ICSR); # a escala de Naranjo é um algoritmo que permite inferir o grau de probabilidade de uma reação adversa a um medicamento.*

2.3.1.2.5 Preenchimento de uma base de dados de pesquisa automatizada da literatura nacional

Muitos dos recursos do DFV da Owlpharma encontram-se alocados à pesquisa da literatura. No entanto, o mercado já dispõe de soluções inovadoras para tornar a pesquisa mais automatizada e expedita.

Esta atividade consistiu no preenchimento de uma base de dados com as palavras, termos, e "*queries*" necessárias à pesquisa automática de publicações científicas nacionais. A base de dados é estruturada por um sistema em árvore: primeiro são introduzidas palavras individuais, depois as palavras são combinadas formando termos e finalmente os termos são interligados com operadores booleanos ("AND" ou "OR") dando origem às "*queries*" de pesquisa. Um exemplo ilustrativo encontra-se explícito na tabela 8.

Tabela 8. - Formação de "query" para o produto Cálcio + Colecalciferol

Palavras	Termos	Query
Cálcio	Cálcio (Cálcio/ Calcium)	(Cálcio OR Calcium) AND (Colecalciferol OR Cholecalciferol)
Calcium		
Colecalciferol	Colecalciferol (Colecalciferol/ Cholecalciferol)	
Cholecalciferol		

2.3.1.3 Departamento Médico e Científico

2.3.1.3.1 Traduções para o departamento Médico e Científico

De forma similar à tradução de textos para o DAR, foram também realizadas algumas traduções de RCM e FI para o DMC. Contudo, o maior volume de trabalho centrou-se em traduções científicas de informação médica. Foi ainda traduzido algum material de apoio ao doente (Tabela 9). Garantir o rigor do material promocional e informativo é imperativo numa indústria altamente regulada e competitiva.

Tabela 9. - Conteúdos das traduções realizadas para o departamento Médico e Científico

Documento	Tradução	Conteúdo	Tempo consumido*
Textos	ING → PT	• RCM, FI	~30%
Informação médica	ING → PT	• Transcrições de vídeo • Emails dirigidos a profissionais de saúde	~45%

Documento	Tradução	Conteúdo	Tempo consumido*
Material de apoio ao doente	ING → PT	• Rastreador de sintomas • Árvore genealógica • Panfleto informativo	~25%

Legenda: ING, Inglês; PT, português; RCM, Resumo das Características do Medicamento; FI, Folheto Informativo.

**Percentagem aproximada de tempo consumido em relação ao tempo total despendido nas traduções para o departamento Médico e Científico da Owlpharma.*

Em relação à informação médica traduzida, as transcrições de vídeo referiam as experiências de profissionais de saúde e de doentes com a utilização de um medicamento inovador. Os profissionais de saúde detalharam a sua envolvência nos ensaios clínicos e a preparação, monitorização e gestão dos doentes. Por sua vez, os doentes descreveram o impacto do medicamento nas suas vidas e dos seus prestadores de cuidados.

Os emails dirigidos aos profissionais de saúde comunicavam particularidades na gestão de uma doença hereditária, informando sobre a importância do diagnóstico, comunicação com o doente e possível tratamento.

Em relação ao material de apoio ao doente, foram traduzidas ferramentas de rastreio de sintomas de uma doença hereditária (rastreador e árvore genealógica) e um panfleto informativo auxiliar. Nas traduções referidas, além do conteúdo e da complexidade linguística, foi indispensável manter a formatação e *design* do material.

2.3.1.3.2 Consolidação de referências do módulo 5.4 do CTD

O módulo 5 do CTD corresponde aos relatórios dos estudos clínicos. A orientação M4E(R2) explicita a organização do módulo 5 e do respetivo resumo clínico (módulo 2.5). O módulo 5 inclui: (1) os relatórios dos estudos biofarmacêuticos; (2) os relatórios dos estudos com biomateriais relevantes para a farmacocinética; (3) os relatórios dos estudos de farmacocinética em humanos; (4) os relatórios dos estudos de farmacodinâmica em humanos, (5) os relatórios dos estudos de eficácia e segurança e (6) os relatórios da experiência pós-comercialização. [76]

Esta tarefa consistiu na compilação do módulo 5.4 do CTD, que corresponde às referências bibliográficas citadas ao longo do resumo clínico.

2.3.1.3.3 Preenchimento de Plano de Gestão de Risco (parte I)

O perfil de segurança e a razão risco/benefício não são constantes ao longo do ciclo de vida de um medicamento. Nem todos os riscos ou reações adversas são identificados aquando da autorização do produto, sendo que alguns só serão caracterizados na fase pós-comercialização. Segundo as GVP, o objetivo de um Plano de Gestão de Risco (RMP na sigla em inglês) é documentar o sistema de gestão de risco necessário à identificação, caracterização e minimização dos riscos significativos. Desta forma, o RMP estabelece-se como um documento dinâmico, constituído por 7 partes, entre as quais constam: (1) o resumo do produto; (2) as especificações de segurança; (3) o plano de farmacovigilância; (4) o plano dos estudos de eficácia pós-comercialização; (5) o plano de minimização de riscos, (6) o resumo do RMP e (7) anexos. O RMP complementa o PSUR como documentos primários de farmacovigilância pós-autorização, sendo que o PSUR adquire um carácter retrospetivo e o RMP um carácter mais prospetivo.

Por sua vez, as especificações de segurança dividem-se por módulos, onde é identificado e caraterizado o perfil de segurança do produto (riscos identificados, riscos potenciais e informação em falta), e indicado quais desses riscos deverão ser geridos ativamente. O plano de farmacovigilância corresponde às atividades para caracterizar e quantificar os riscos clínicos relevantes, incluindo reações adversas. Já o plano de minimização de risco corresponde ao planeamento e implementação das medidas de minimização de risco (incluindo a avaliação da efetividade dessas medidas).

O RMP deve focar-se nos riscos que têm de ser geridos de forma ativa, ou seja, para os quais são implementadas medidas adicionais de minimização de risco ou medidas adicionais de farmacovigilância. Isto pode ser aplicável aos riscos identificados, aos riscos potenciais ou a informações em falta. Os riscos potenciais, são riscos que se forem confirmados terão impacto na razão risco/benefício do produto e correspondem a efeitos indesejáveis para os quais há evidência de relação causal com o medicamento, mas a relação ainda não foi confirmada. A evidência pode ter origem em dados de estudos não-clínicos, em ensaios clínicos, estudos observacionais ou fontes espontâneas.

O RMP é preenchido consoante a base legal do medicamento em questão. Para um pedido de autorização completo, o RMP deve ser preenchido na íntegra. Por outro lado, um medicamento genérico ou de uso bem estabelecido poderá ter uma redução/ausência de conteúdo nalgumas partes ou módulos. [96]

Esta atividade tinha como propósito o preenchimento de um RMP de um medicamento genérico. Contudo, devido à mudança de departamento coincidir com o prazo limite de submissão do RMP, não foi possível concluir a tarefa. Assim, foi apenas preenchida a parte I do documento, relativa ao resumo do produto.

2.3.1.3.4 Recrutamento de participantes para teste de legibilidade (atividade extra)

Os titulares de AIM na UE devem garantir que os seus produtos são acompanhados de ROT e FI que proporcionem informação suficiente aos doentes sobre a utilização apropriada e segura do medicamento. A informação deve ser clara, acessível e de fácil entendimento para aqueles que a recebem.

Uma das formas de perceber que informação transparece verdadeiramente para o público-alvo, é a realização de testes de legibilidade ao FI, que devem ser incluídos no módulo 1 do CTD. A orientação para a realização destes testes encontra-se expressa no documento da Comissão Europeia "Orientação para a condução de testes de legibilidade à rotulagem e ao folheto informativo de medicamentos para uso humano." [97]

Um dos pontos fundamentais dos testes de legibilidade é o recrutamento de participantes, que devem ser representativos da população a ser tratada. É recomendada a realização de uma ronda piloto (3 a 6 participantes) para testar se as questões funcionam na prática.

O objetivo do teste é cumprir os critérios de sucesso em 20 participantes (excluindo a ronda piloto). Para isso, são testados indivíduos até que 10 deles tenham resultados satisfatórios, implementando iterativamente as alterações necessárias ao FI. Finalmente, realiza-se uma ronda de 10 participantes e todos eles devem cumprir os critérios de sucesso.

Por resultado satisfatório entende-se que 90% dos participantes encontram a informação, e que desses, 90% conseguem compreender, o que significa que 16 dos 20 participantes têm de ser capazes de encontrar corretamente a informação, responder corretamente e

agir em concordância. O teste de legibilidade deve ter 12 a 15 perguntas e não deve durar mais que 45 minutos a responder.

Esta atividade consistiu no recrutamento de participantes para o teste de legibilidade. Foram recrutados 8 participantes com idades compreendidas entre os 19 e os 53 anos. Enquanto entrevistador, foi necessário: assegurar aos participantes que o FI é que estava a ser testado e não eles, permitir a leitura integral do FI antes de iniciar a contagem do tempo e estar atento a qualquer confusão ou desorientação no manuseamento do FI.

2.3.1.4 Garantia da qualidade

2.3.1.4.1 Matrizes de risco de presença de nitrosaminas

As nitrosaminas são compostos com potencial carcinogénico para os seres humanos. Após a identificação de nitrosaminas nas substâncias ativas de alguns medicamentos, a EMA incumbiu os titulares de AIM de tomarem as devidas precauções de análise e mitigação de risco. Estas impurezas podem estar presentes devido ao processo de fabrico ou através da substância ativa, excipientes ou material de acondicionamento primário. A avaliação do risco de nitrosaminas é obrigatória para todos os medicamentos que contém substâncias ativas derivadas de síntese química, e deve ser feita em linha com a orientação ICH Q9 relativa à qualidade da gestão de risco. [98]

A orientação indica alguns métodos e ferramentas para a avaliação do risco, sendo que a Owlpharma opta pela abordagem "Análise dos modos de falha e seus efeitos" (FMEA na sigla em inglês). A FMEA permite individualizar a análise de processos complexos em etapas fáceis de gerir, sumarizando os modos de falha, os fatores que podem causar essas falhas, e a probabilidade de acontecerem. Neste caso a falha corresponde à presença de nitrosaminas.

A análise é feita com base em 3 parâmetros: a severidade (S), a probabilidade (P) e a detetabilidade (D), sendo que o risco total é calculado multiplicando os 3 valores (SxPxD).

Na prática, a avaliação é feita através de matrizes de risco. A parte I da FMEA, corresponde a uma matriz integrada de avaliação de risco do produto e estabelece a severidade. Esta matriz é preenchida com dados do *dossier* do medicamento e inclui o perfil clínico e o uso pretendido do produto (dose máxima recomendada, duração do tratamento, via de

administração, população-alvo, número de doentes tratados…). Por sua vez, na parte II da FMEA, deve ser avaliada a probabilidade e a detetabilidade para a substância ativa, os excipientes, o acondicionamento primário e o produto acabado, sendo criadas matrizes de avaliação de risco individuais para cada componente. Os resultados da parte II, derivam maioritariamente de questionários preenchidos pelos fornecedores dos componentes e pelo fabricante de produto acabado direcionados para as causas principais da origem de nitrosaminas identificadas pela EMA.

Além do preenchimento das matrizes, a atividade compreendeu ainda a elaboração de um relatório de avaliação de presença de nitrosaminas para cada produto.

Esta atividade correspondeu a 100% do tempo despendido no DGQ da Owlpharma, e a aproximadamente 7% do período total de estágio.

2.3.2 FORMAÇÕES E REUNIÕES

2.3.2.1 Formações

As formações são atividades essenciais para qualquer empresa que pretenda prosperar num meio competitivo e exigente. Para os colaboradores, as formações proporcionam oportunidades de aprendizagem contínua, permitem avaliar e atuar sobre as suas vulnerabilidades, melhoram o desempenho e a consistência do serviço prestado e possibilitam o crescimento e autorrealização.

Por outro lado, para a organização, o registo das formações é um elemento fundamental do sistema de garantia da qualidade, comprovando que um colaborador está habilitado para executar determinada tarefa. Além disso, programas de treino adaptados aos objetivos da organização podem ter impacto significativo no aumento da produtividade, na melhoria da qualidade do serviço e na redução da supervisão necessária e dos custos associados. [99] A formação dos colaboradores é um dos aspetos destacados na missão da Owlpharma. As formações realizadas no âmbito deste estágio encontram-se explícitas na tabela 10. Para o registo, foram consideradas como formações as ações que resultaram na emissão de certificados e as explicações alongadas para a execução das atividades (30 a 90 minutos).

Tabela 10. - Formações realizadas

Formação	Departamento	Certificado
Introdução aos AR	AR	Não
Informação do produto	T	Não
Introdução à farmacovigilância e organização da empresa	FV	Não
Comparações EUCSI	AR	Não
Alteração IB - harmonização com medicamento de referência	AR	Não
Alterações aos termos de AIM	AR	Sim
Preparação do módulo 3 do CTD	AR	Sim
Orientações estilísticas do grupo QRD	T	Não
Publicidade de medicamentos	AR	Sim
Produtos cosméticos e de higiene corporal	AR	Sim
Bases de dados farmacovigilância	FV	Não
Resumo Global da Qualidade (QOS)	AR	Não
Gestão da qualidade – Risco de presença de nitrosaminas	GQ	Não
Plano de Gestão de Risco (RMP)	MC	Não
Testes de legibilidade	MC	Não
Pesquisa internacional de literatura	FV	Não

Legenda: AR, Assuntos Regulamentares; T, transversal aos departamentos; FV, farmacovigilância; GQ, Garantia da Qualidade; MC, Departamento Médico e Científico; EUCSI, Informação Essencial de Segurança para a União Europeia (sigla em inglês); AIM, Autorização de introdução no mercado; QOS, Resumo Geral da Qualidade (sigla em inglês); CTD, Documento Técnico Comum (sigla em inglês); RMP, Plano de Gestão de Risco (sigla em inglês).

Comparando as atividades realizadas com as formações atendidas, constata-se que a exatidão das formações é alta. Apenas as formações sobre "Produtos cosméticos e de higiene corporal" e "Publicidade de Medicamentos" é que não foram proveitosas para a realização de qualquer atividade. Além disso, ao longo do período de estágio não foi sentido nenhum desequilíbrio entre a dificuldade das tarefas e a competência para as realizar.

Foram atendidas 8 formações específicas do DAR, 3 do DFV, 2 do DMC, 1 do DGQ e 2 formações transversais a todos os departamentos. Considerando o volume de trabalho e o tempo despendido em cada departamento a distribuição das formações foi bastante equilibrada.

Foram realizados 4 testes de avaliação para obtenção dos certificados de formação de "Alterações aos termos de AIM", "Preparação do módulo 3 do CTD", "Produtos cosméticos e de higiene corporal" e "Publicidade de Medicamentos".

2.3.2.2 Reuniões

As reuniões são momentos importantes numa organização pois facilitam a troca de ideias, a definição de responsabilidades e a exposição das expectativas e necessidades da gestão.

A Owlpharma realiza reuniões internas (Intra departamento) e mais esporadicamente, reuniões externas (com todos os colaboradores da empresa). No âmbito deste estágio, foi possível participar em 16 reuniões internas, sendo que 14 foram do DAR e 2 do DFV.

As reuniões internas do DAR realizam-se semanalmente e têm a duração aproximada de 60 a 90 minutos. Entre os pontos de discussão encontra-se o plano e o estado dos projetos, a gestão de prazos de entrega, a atribuição de tarefas e quaisquer esclarecimentos adicionais necessários.

2.3.3 ANÁLISE SWOT

Com objetivo de caracterizar a Owlpharma enquanto entidade acolhedora deste estágio, foi realizada uma análise SWOT (Figura 5).

Fatores internos	
Forças	**Fraquezas**
• Liderança forte e boa gestão • Envolvência dos colaboradores • Equipa jovem e capacitada • Forte contacto com a Academia • Canais de comunicação e recursos tecnológicos apropriados • Amplo espetro de atividade e acesso a portefólios extensos	• Limitação da criatividade • Preponderância de certas atividades • Semelhança *de backgrounds* dos colaboradores • Espaço físico limitado • Articulação com o serviço informático

Fatores externos	
Oportunidades (*Opportunities* em inglês)	**Ameaças (*Threats* em inglês)**
• Volume considerável de procura de serviços • Novo quadro regulamentar dos DM • Aumento do interesse no desenvolvimento clínico: aplicação do Regulamento n.º 536/2014 • Novas tecnologias especializadas	• Instabilidade de mercado pós-pandemia • Atrasos no contacto com as autoridades

Figura 5. - Análise SWOT da Owlpharma enquanto entidade acolhedora do estágio

A análise SWOT inclui fatores internos (recursos disponíveis) e externos (influências não controladas). Os fatores internos podem ser "Forças" (*Strengths* em inglês) ou "Fraquezas" (*Weaknesses* em inglês), enquanto os fatores externos podem ser "Oportunidades" (*Opportunities* em inglês) ou "Ameaças" (*Threats* em inglês).

2.3.3.1 Fatores Internos

2.3.3.1.1 Forças

Desde o primeiro contacto, a Owlpharma transmitiu a ideia de uma liderança forte, diligente e determinada no crescimento da empresa. A estrutura de gestão da organização não é muito estratificada, o que promove o envolvimento e a autonomia dos colaboradores. Ainda assim denotou-se competência e assertividade da direção.

Outro ponto forte da Owlpharma é a sua equipa jovem, mas altamente qualificada. Todos os colaboradores mostraram um elevado nível de empenho, entreajuda e flexibilidade. A empresa estabelece ainda uma relação de proximidade com a Academia, acolhendo estagiários e recém-formados.

O estágio foi realizado na sua totalidade em regime de teletrabalho devido à situação pandémica (Covid-19), por isso os canais de comunicação revelaram-se de extrema importância. As comunicações dentro da empresa realizaram-se maioritariamente através plataforma "*Google Hangouts*", mas também via email, "*Microsoft Teams*" e telemóvel, garantindo o contacto constante entre todos os colaboradores. Os canais de comunicação externa também são adequados. O site da empresa é informativo e bem organizado e é complementado com uma forte presença no "*LinkedIn*". Em relação aos recursos tecnológicos, foi disponibilizado um computador portátil formatado com acesso ao servidor da empresa.

Por último, a Owlpharma desempenha um vasto leque de atividades. Os quatro departamentos permitem dar resposta aos mais diversificados pedidos dos clientes. Esta versatilidade possibilita o acesso a portefólios extensos.

2.3.3.1.2 Fraquezas

A Owlpharma encontra-se num grau de maturação organizacional elevado. A maioria dos procedimentos já estão descritos e os projetos bem definidos. Por um lado, os clientes

sabem que podem contar com um trabalho sistematizado e constante. Por outro, não existe muita margem para desenvolver competências criativas. Além disso, a alocação de colaboradores a determinados projetos de longa duração, resulta na repetibilidade de tarefas e na preponderância de certas atividades.

Outra fraqueza identificada foi a similaridade de "*backgrounds*" dos colaboradores. A inclusão de indivíduos de diferentes áreas de formação poderia suscitar ideias, perspetivas e soluções inovadoras.

O escritório físico da empresa (Coimbra) é acolhedor, asseado e moderno. No entanto, considerando o número de colaboradores, o espaço poderá ser limitado. Este aspeto não é uma fraqueza crítica, uma vez que a maioria das atividades realizadas na Owlpharma se enquadram no regime de teletrabalho.

Uma falha mais grave identificada foi o procedimento de articulação com o serviço informático. A gestão deveria informar o colaborador sempre que um técnico informático pretendesse atualizar remotamente o seu computador pessoal. O contacto direto entre o colaborador e o técnico através do telemóvel possibilita o fornecimento de dados a alguém desconhecido e cujas intenções poderão ser maliciosas.

2.3.3.2 Fatores Externos

2.3.3.2.1 Oportunidades

A Owlpharma tem projetos nacionais e internacionais a decorrer correspondentes a um volume de trabalho considerável, sendo que a atividade da empresa se centra substancialmente em medicamentos de uso humano. Contudo, existem oportunidades de crescimento de negócio resultantes de fatores externos.

O RDM, aplicado a partir de 2021, apresenta um quadro legislativo renovado para o setor, o que se pode manifestar como uma oportunidade para empresas de consultoria com competências atualizadas e capazes de responder às novas necessidades.

Por outro lado, possivelmente associado à situação pandémica, o interesse geral no desenvolvimento clínico do medicamento aumentou. Caso a relevância se mantenha no período pós-pandemia, poderá ser profícuo alargar o raio de ação da empresa à gestão do

desenvolvimento clínico. O Regulamento europeu dos ensaios clínicos n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho será aplicado assim que o portal e a base de dados estiverem concluídos (previstos para início de 2022). Comparativamente à legislação anterior, o Regulamento estabelece prazos mais curtos e procedimentos de submissão mais complexos, o que pode ser uma oportunidade para empresas especializadas no meio burocrático expandirem o seu leque de atividades. [100]

Além disso, num ambiente cada vez mais informático, surgem oportunidades de automatização de certas atividades. Desenvolver ou suportar aplicações especializadas que permitam agilizar processos também poderá ser vantajoso.

2.3.3.2.2 Ameaças

Se por um lado a pandemia suscita novas oportunidades, por outro, pode ser um fator de instabilidade do mercado. O impacto socioeconómico da pandemia a longo prazo é imprevisível e pode interferir com o planeamento das organizações.

Além disso, como empresa de consultoria e ponto de contacto, a Owlpharma comunica e está dependente das autoridades reguladoras. Portanto, uma das ameaças identificadas poderão ser os atrasos e inconsistências.

2.4 DISCUSSÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Embora o contacto direto com atividades relacionadas com a IC tenha sido nulo ou muito reduzido, este estágio curricular permitiu a aquisição de múltiplas competências mesuráveis (*hard skills* em inglês) e de valências de desenvolvimento pessoal e social (*soft skills* em inglês). O meio farmacêutico é complexo e um estágio pode ser a oportunidade para complementar o conhecimento académico com uma perspetiva mais interdisciplinar e tangível do sistema em pleno funcionamento.

O acesso a portefólios extensos e o vasto leque de atividades da empresa, possibilitou a interação com dezenas de substâncias ativas e a familiarização com procedimentos e especificações farmacêuticas.

Um dos *hard-skills* mais aperfeiçoados foi a aptidão linguística. A leitura e a escrita científica são essenciais para a harmonização e universalidade do conhecimento, no entanto, é

fundamental garantir a adequabilidade da informação aos diferentes destinatários. A tradução de informações de produto e de outros textos científicos permitiu a familiarização com vocabulário técnico e com ferramentas de tradução, enquanto a tradução de material de apoio ao doente evidenciou a importância dos diferentes graus de complexidade linguística. Em relação às informações de produto, foi reconhecida a relevância do RCM e do FI como o *Magnum opus* do medicamento, sendo que grande parte da informação deriva diretamente da IC.

Outra competência adquirida foi a organização e consolidação do CTD. O módulo mais trabalhado foi o módulo 32p, correspondente à qualidade química, de fabrico e controlo do produto acabado. No âmbito deste estágio, talvez tivesse sido mais proveitoso um contacto mais aprofundado com o módulo 5, que corresponde ao relatório dos ensaios clínicos. Porém, a gestão de *dossiers* de medicamentos genéricos representa uma grande parte do volume de trabalho da Owlpharma, e não há necessidade de módulos 5 completos para este tipo de medicamentos. As atividades de CTD permitiram ainda o contacto com a informação administrativa legalmente exigida.

As duas atividades com relação mais próxima com a IC foram a tradução de vídeos sobre a condução de ensaios clínicos com um medicamento inovador e a consolidação de referências do módulo 5.4 do CTD, ambas para o DMC. Se por um lado a relação direta entre os *hard-skills* e a IC é ténue, por outro, os *soft-skills* são mais transversais.

Um dos *soft-skills* adquiridos foi a perspetiva macroscópica da interdisciplinaridade na indústria farmacêutica. O estágio proporcionou uma visão alargada da cooperação e da responsabilidade dos vários intervenientes, facilitando a perceção do valor da IC no percurso do medicamento da bancada até ao mercado. As atividades realizadas no DFV e DGQ são exemplos de como tarefas apropriadas podem proporcionar uma perspetiva geral do funcionamento de um sistema.

Além da perspetiva geral, foram aperfeiçoadas competências essenciais a qualquer área como a gestão de tempo, o trabalho em equipa e a comunicação. Foram ainda adquiridos fundamentos sobre o nível de rigor exigido e a importância do registo e rastreio de informação.

2.5 CONCLUSÕES DO ESTÁGIO CURRICULAR

Um estágio curricular é vantajoso para todas as partes envolvidas. Da perspetiva do estagiário, permite aplicar o conhecimento adquirido na Academia, facilita o contacto com o mercado de trabalho e promove o crescimento individual e social. Para os institutos educacionais, o estágio favorece as métricas de empregabilidade e a proximidade com o meio laboral. Já do ponto de vista da entidade de acolhimento, o estágio permite a aquisição de recursos humanos especializados e é financeiramente proveitoso.

Este estágio foi realizado durante a situação pandémica (Covid-19). A necessidade de garantir o fluxo de trabalho motivou a adaptação da empresa às circunstâncias insólitas e propiciou a reestruturação de procedimentos, nomeadamente ao nível da comunicação e logística. Se por um lado já era padrão a realização remota de certas tarefas de AR e farmacovigilância, por outro foi necessário adaptar as atividades com maior presença física, como por exemplo a realização de auditorias pelo DGQ. A capacidade de resposta à situação pandémica na Owlpharma resultou da combinação de uma liderança diligente e de uma equipa jovem, que se mostrou presente e altamente colaborativa ao longo dos 8 meses de estágio, permitindo o cumprimento da maioria dos objetivos.

A nível pessoal, houve interação com as diferentes atividades da empresa, sendo que a área de AR e a área Médica e Científica foram as que suscitaram maior interesse. Foram ainda estabelecidas relações interpessoais, aumentando a rede de contactos. A nível profissional, foram assimilados os valores e a ética de trabalho da Owlpharma, incorporados procedimentos, rotinas e padrões de exigência. Por fim, a nível Académico, o estágio permitiu aplicar conceitos adquiridos ou aprimorados no âmbito das unidades curriculares de “Assuntos Regulamentares e Segurança”, “Gestão da Qualidade em Saúde” e “Redação e Comunicação Científica”. A unidade de “Princípios Básicos de Gestão” também se revelou essencial para a contextualização organizacional da empresa.

O relacionamento da IC com as atividades realizadas foi um objetivo parcialmente atingido. De uma perspetiva geral, o estágio permitiu uma visão mais abrangente da Indústria farmacêutica, promovendo uma consciencialização da importância da IC no sistema.

Porém, apenas duas das atividades realizadas é que estabeleceram uma relação mais próxima com a IC.

Não obstante, o estágio estabeleceu-se como uma envolvente oportunidade de aprendizagem, aproximação ao mercado de trabalho e consolidação de valências, que serão indispensáveis para o percurso futuro.

3 BIBLIOGRAFIA

[1] Assembleia da República, "Lei n.º 21/2014, de 16 de abril," *Diário da República n.º 75/2014, Série I*, pp. 2450–2465, Apr. 16, 2014.

[2] European Parliament and European Council, "Regulation (EU) No. 536/2014 of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use," *Official Journal of the European Union, L158, volume 57*, pp. 1–76, May 27, 2014.

[3] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, "Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)," Dec. 01, 2016.

[4] R. Santosh Kumar and S. Paul, "Contract Research Organization (CRO): An Important Partner to Biotechnological and Pharmaceutical Companies," *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 9, no. 4-A, pp. 759–761, Aug. 2019, doi: 10.22270/jddt.v9i4-a.3481.

[5] I. Hägglöf and Å. Holmgren, "Regulatory affairs," in *Drug Discovery and Development: Technology in Transition*, 2nd ed., Churchill Livingstone, 2013, pp. 285–301.

[6] European Commission, "Medical Devices - Sector." https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en (accessed Mar. 03, 2021).

[7] Precedence Research, "Medical Devices Market Size Worth Around US$ 671.49 Bn by 2027," Nov. 2020. Accessed: Mar. 03, 2021. [Online]. Available: https://www.globenewswire.com/news-release/2020/11/11/2124829/0/en/Medical-Devices-Market-Size-Worth-Around-US-671-49-Bn-by-2027.html.

[8] MedTech Europe, "The European Medical Technology Industry - in figures 2019," Jul. 07, 2019.

[9] European Council, "Council Resolution of 7 May 1985 on a new approach to technical harmonization and standards," in *Official Journal of the European Communities*, vol. 1, 1985, pp. 248–256.

[10] F. Masterson and K. Corcoran, "Overview of the regulation of medical devices and drugs in the European Union and the United States," *Ther. Innov. Regul. Sci.*, vol. 47, pp. 715–722, 2013, doi: 10.1177/2168479013500969.

[11] Council of the European Communities, "Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices," in *Official Journal of the European Union*, vol. L189, 1990, pp. 1–36.

[12] Council of the European Communities, "Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices," in *Official Journal of the European Communities*, vol. L169, 1993, pp. 1–61.

[13] European Parliament and European Council, "Directive 2007/47/EC of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC, Council Directive 93/42/EEC and Directive 98/8/EC," in *Official Journal of the European Union*, vol. L247, 2007, pp. 21–55.

[14] European Parliament and European Council, "Directive 98/79/CE of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices," in *Official Journal of the European Communities*, vol. L331, 1998, pp. 1–37.

[15] European Commission, "MEDDEV 2.1/3 rev.3: Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative," 2015. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations.

[16] International Organization for Standardization, "ISO 10993-1:2018 - Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process."

https://www.iso.org/standard/68936.html (accessed Mar. 15, 2021).

[17] International Organization for Standardization, “ISO 13485:2016 - Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes.” https://www.iso.org/standard/59752.html (accessed Mar. 15, 2021).

[18] International Organization for Standardization, “ISO 14971:2019 - Medical devices — Application of risk management to medical devices.” https://www.iso.org/standard/72704.html (accessed Mar. 15, 2021).

[19] International Organization for Standardization, “ISO 14155:2011 - Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice.” https://www.iso.org/standard/45557.html (accessed Mar. 15, 2021).

[20] MedTech Europe, “Notified Bodies (NBs) - A Key Pillar of the Medical Technology Regulatory System,” 2018.

[21] European Commission, “MEDDEV 2.12/1 rev.8: Guidelines on a Medical Devices Vigilance System,” 2013. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/32305/attachments/1/translations.

[22] European Commission, “MEDDEV. 2.7/1 rev.4: Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers And Notified Bodies Under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC,” 2016. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/17522/attachments/1/translations/.

[23] E. A. M. Neugebauer *et al.*, “Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices,” *Trials*, vol. 18, no. 1, p. 427, Sep. 2017, doi: 10.1186/s13063-017-2168-0.

[24] B. Chittester, “Medical Device Clinical Trials-How Do They Compare with Drug Trials?” 2014.

[25] European Commission, “MEDDEV 2.12/2 rev.2: Post-Marketing Surveillance (PMS), post market/production,” 2012. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10334/attachments/1/translations.

[26] J. Ciurana, “Designing, prototyping and manufacturing medical devices: An overview,” *Int. J. Comput. Integr. Manuf.*, vol. 27, no. 10, pp. 901–918, Oct. 2014, doi: 10.1080/0951192X.2014.934292.

[27] European Parliament, “Medical devices: more safety, more traceability,” Apr. 05, 2017. https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20170329IPR69055/medical-devices-more-safety-more-traceability (accessed Mar. 09, 2021).

[28] C. Altenstetter, “EU and member state medical devices regulation,” *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, vol. 19, no. 1, pp. 228–248, Dec. 2003, doi: 10.1017/S0266462303000217.

[29] C. de Meijer, B. Wouterse, J. Polder, and M. Koopmanschap, “The effect of population aging on health expenditure growth: A critical review,” *Eur. J. Ageing*, vol. 10, no. 4, pp. 353–361, Dec. 2013, doi: 10.1007/s10433-013-0280-x.

[30] European Parliament and Council of the European Union, “Regulation (EU) 2017/745 of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC,” *Off. J. Eur. Union*, vol. L117, pp. 1–175, 2017.

[31] European Comission, “New EU Rules to Ensure Safety of Medical Devices.” Brussels, 2017, Accessed: Mar. 23, 2021. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_17_848.

[32] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman, “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement,” *PLoS Med.*, vol. 6, no. 7, Jul. 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

[33] C. Zippel and S. Bohnet-Joschko, “Post market surveillance in the german medical device sector – current state and future perspectives,” *Health Policy (New. York).*, vol. 121, no. 8, pp. 880–886, 2017, doi: 10.1016/j.healthpol.2017.06.005.

[34] P. Szymański, I. Leggeri, J. Kautzner, and A. G. Fraser, “The new European regulatory framework for medical devices: Opportunities for engagement by electrophysiologists,” *Europace*, vol. 20, no. 6, pp. 902–905, 2018, doi: 10.1093/europace/eux344.

[35] A. Migliore, “On the new regulation of medical devices in Europe,” *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 14, no. 12, pp. 921–923, 2017, doi: 10.1080/17434440.2017.1407648.

[36] A. Lübbeke, A. J. Silman, D. Prieto-Alhambra, A. I. Adler, C. Barea, and A. J. Carr, “The role of national registries in improving patient safety for hip and knee replacements,” *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s12891-017-1773-0.

[37] D. Cohen, “Medical devices face tougher premarket testing under new EU laws,” *BMJ*, vol. 357, 2017, doi: 10.1136/bmj.j1870.

[38] D. Camus *et al.*, “New European medical device regulation: How the French ecosystem should seize the opportunity of the EUDAMED and the UDI system, while overcoming the constraints thereof,” *Therapie*, vol. 74, no. 1, pp. 73–85, 2019, doi: 10.1016/j.therap.2018.12.001.

[39] A. G. Fraser *et al.*, “The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe,” *Lancet*, vol. 392, no. 10146, pp. 521–530, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31270-4.

[40] F. Pesapane, C. Volonté, M. Codari, and F. Sardanelli, “Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States,” *Insights Imaging*, vol. 9, no. 5, pp. 745–753, 2018, doi: 10.1007/s13244-018-0645-y.

[41] A. Thorogood, S. B. Touré, J. Ordish, A. Hall, and B. Knoppers, “Genetic database software as medical devices,” *Hum. Mutat.*, vol. 39, no. 11, pp. 1702–1712, 2018, doi: 10.1002/humu.23621.

[42] T. Yaqoob, H. Abbas, and N. Shafqat, “Integrated Security, Safety, and Privacy Risk Assessment Framework for Medical Devices,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 24, no. 6, pp. 1752–1761, 2020, doi: 10.1109/JBHI.2019.2952906.

[43] T. Melvin and M. Torre, “New medical device regulations: The regulator’s view,” *EFORT Open Rev.*, vol. 4, no. 6, pp. 351–356, 2019, doi: 10.1302/2058-5241.4.180061.

[44] N. Martelli *et al.*, “New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing?,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 42, no. 9, pp. 1272–1278, 2019, doi: 10.1007/s00270-019-02247-0.

[45] N. Mangir, S. Roman, and S. Macneil, “The changing regulatory landscape for biomedical implants and its relationship to withdrawal of some vaginal mesh products,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 29, no. 4, pp. 414–418, 2019, doi: 10.1097/MOU.0000000000000622.

[46] P. Kanavos, A. Angelis, and M. Drummond, “An EU-wide approach to HTA: An irrelevant development or an opportunity not to be missed?,” *Eur. J. Heal. Econ.*, vol. 20, no. 3, pp. 329–332, 2019, doi: 10.1007/s10198-019-01037-2.

[47] S. Huijghebaert *et al.*, “Medical devices that look like medicines: Safety and regulatory concerns for children in Europe,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 105, no. 2, pp. 147–154, 2020, doi: 10.1136/archdischild-2018-316391.

[48] A. G. Fraser, E. G. Butchart, and P. Szymański, “Transparency of clinical evidence for medical devices in Europe – Authors’ reply,” *Lancet*, vol. 393, no. 10182, pp. 1693–1694, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)33063-0.

[49] G. Alexander Fleming, J. R. Petrie, R. M. Bergenstal, R. W. Holl, A. L. Peters, and L. Heinemann, “Diabetes digital app technology: Benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes

Association (ADA) Diabetes Technology Working Group," *Diabetes Care*, vol. 43, no. 1, pp. 250–260, 2020, doi: 10.2337/dci19-0062.

[50] R. A. Byrne, "Medical device regulation in Europe - what is changing and how can I become more involved?," *EuroIntervention*, vol. 15, no. 8, pp. 647–649, 2019, doi: 10.4244/EIJV15I8A118.

[51] E. Bianchini, M. Francesconi, M. Testa, M. Tanase, and V. Gemignani, "Unique device identification and traceability for medical software: A major challenge for manufacturers in an ever-evolving marketplace," *J. Biomed. Inform.*, vol. 93, no. September 2018, p. 103150, 2019, doi: 10.1016/j.jbi.2019.103150.

[52] H. Jarman, S. Rozenblum, and T. J. Huang, "Neither protective nor harmonized: The crossborder regulation of medical devices in the EU," *Heal. Econ. Policy Law*, vol. 16, no. 1, pp. 51–63, 2021, doi: 10.1017/S1744133120000158.

[53] D. Letourneur, K. Joyce, C. Chauvierre, Y. Bayon, and A. Pandit, "Enabling MedTech Translation in Academia: Redefining Value Proposition with Updated Regulations," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, 2021, doi: 10.1002/adhm.202001237.

[54] H. Naci *et al.*, "Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval," *Lancet*, vol. 395, no. 10228, pp. 986–997, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)33178-2.

[55] S. Pelayo, R. Marcilly, T. Bellandi, and L. Cedex, "Human factors engineering for medical devices: European regulation and current issues," *Int J Qual Heal. Care*, vol. 12, no. 33, pp. 31–36, 2021, doi: 10.1093/intqhc/mzaa103.

[56] R. Tarricone *et al.*, "Lifecycle evidence requirements for high-risk implantable medical devices: a European perspective," *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 17, no. 10, pp. 993–1006, 2020, doi: 10.1080/17434440.2020.1825074.

[57] E. Thienpont, G. Quaglio, T. Karapiperis, and P. Kjaersgaard-Andersen, "Guest Editorial: New Medical Device Regulation in Europe: A Collaborative Effort of Stakeholders to Improve Patient Safety," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 478, no. 5, pp. 928–930, 2020, doi: 10.1097/CORR.0000000000001154.

[58] V. Pashkov, A. Harkusha, and Y. Harkusha, "Stand-alone software as a medical device: qualification and liability issues," *Wiadomości Lek.*, vol. 73, no. 10, pp. 2282–2288, 2020, doi: 10.36740/WLek202010134.

[59] U. J. Muehlematter, P. Daniore, and K. N. Vokinger, "Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015–20): a comparative analysis," *Lancet Digit. Heal.*, vol. 3, no. 3, pp. e195–e203, 2021, doi: 10.1016/S2589-7500(20)30292-2.

[60] European Commission, "Draft Functional specifications for the European Database on Medical Devices (Eudamed)-First release (High(1)) to be audited - First draft consolidated version of functional specifications for Eudamed (version 4.1)," Brussels, Feb. 2019. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34304.

[61] M. Kinard and L. McGiffert, "Medical Device Tracking-How It Is and How It Should Be," *JAMA Intern Med.*, vol. 181, no. 3, pp. 305–306, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7797.

[62] European Parliament, "Medical Devices : Guidance document - Implant Card relating to the application of Article 18 Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices," 2019, [Online]. Available: https://ec.europa.eu/docsroom/documents/36167.

[63] Owlpharma, "Owlpharma - Consulting, Lda." https://www.owlpharma.pt (accessed Jun. 24, 2021).

[64] Racius, "Owlpharma - Consulting, Lda." https://www.racius.com/owlpharma-consulting-lda/ (accessed Oct. 18, 2020).

[65] Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro, “As 95 Empresas Gazela 2018 da Região Centro,” 2019.

[66] Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro, “As 112 Empresas Gazela da Região Centro em 2019,” 2020.

[67] R. Andrade, “Owlpharma - PME Líder 2020,” 2020. https://www.owlpharma.pt/post/pme-lider-2020 (accessed Oct. 18, 2020).

[68] Infarmed I.P., “Pré-submissão online de pedidos de A.I.M. (SMUH-AIM) - Manual de Carregamento,” 2014.

[69] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “Welcome to MedDRA | MedDRA.” https://www.meddra.org/ (accessed Jun. 07, 2021).

[70] European Directorate for the Quality of Medicines and Health, “Standard Terms - Introduction and Guidance for Use - Version 2.1.3,” 2018.

[71] EMA Working Group on Quality Review of Documents, “Product Information Template - Version 10.2 rev.1.” 2021.

[72] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD,” 2016.

[73] Infarmed I.P., “Deliberação N.º 195/CD/2011, de 30 de novembro,” 2011.

[74] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q(R1) and Quality Overall Summary of module 2 - module 3: Quality,” 2002.

[75] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S(R2) and nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 and Organisation of module 4,” 2002.

[76] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH - Efficacy - M4E(R2),” 2016.

[77] Miguel Filgueiras, “ATRACTOR - Text to Braille Translator,” 1999. https://www.atractor.pt/mat/matbr/matbraille-_en.html (accessed Jun. 08, 2021).

[78] Infarmed I.P., “Norma orientadora relativa à identificação de um medicamento em sistema Braille na rotulagem de Medicamentos aprovado pela Deliberação 169/CD/2009,” 2009.

[79] European Commission, “Notice to Applicants - Medicinal Products for Human Use - Volume 2B Module 1.2: Administrative information - rev.12,” Brussels, 2015.

[80] European Parliament and Council of the European Union, “Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use,” *Off. J. Eur. Communities*, 2001.

[81] European Medicines Agency, “Eudra GMP - Public Layout.” http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do (accessed Jun. 08, 2021).

[82] East African Community, “Compendium of medicines evaluation and registration for medicine regulation,” 2014.

[83] Infarmed I.P., “Marketing authorisation.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines/marketing-authorisation (accessed Jun. 09, 2021).

[84] European 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,” *Off. J. Eur. Union*, 2008.

[85] European Commission, “Regulation (EU) No. 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products,” *Off. J. Eur. Union*, 2012.

[86] European Medicines Agency, “Guidance for the applicants for the preparation of the precise scope section of the variation application form,” Jun. 2017.

[87] Infarmed I.P., “Alterações aos termos de AIM / Transferência de Titular.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim (accessed Jun. 09, 2021).

[88] Co-Ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, “About CMDh.” https://www.hma.eu/cmdh.html (accessed Jun. 10, 2021).

[89] Co-Ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, “CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008.” 2019.

[90] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 97/2015 , de 1 de junho,” *Diário da República*, vol. 1.ª série, no. 105, pp. 3453–3464, 2015.

[91] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho,” *Diário da República*, vol. 1.ª série, no. 125, 2015.

[92] Infarmed I.P., “Atribuição de preços.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/atribuicao_precos (accessed Jun. 11, 2021).

[93] European Medicines Agency, “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2),” 2017.

[94] European Medicines Agency, “PRAC: Agendas, minutes and highlights .” https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights (accessed Jun. 16, 2021).

[95] European Medicines Agency, “Periodic safety update reports (PSURs) .” https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs (accessed Jun. 16, 2021).

[96] European Medicines Agency, “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2),” 2017.

[97] European Commission, “Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use (Rev.1),” Brussels, Jan. 2009.

[98] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “Guideline Q9 on quality risk management,” Sep. 2015.

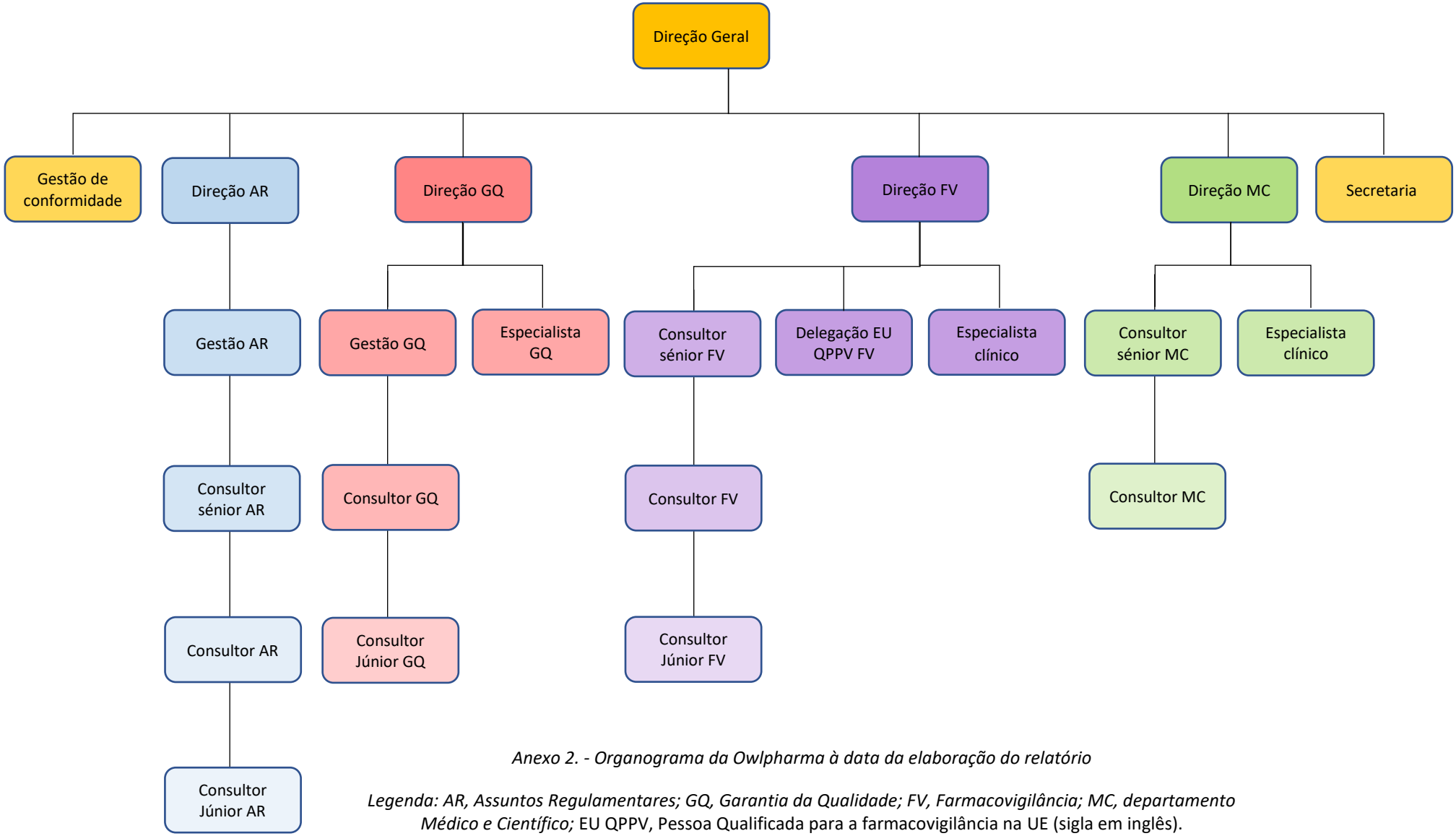
[99] Vinesh, “Role of Training & Development in an Organizational Development,” in *International Journal of Management and International Business Studies*, vol. 4, no. 2, 2014, pp. 213–220.

[100] E. Tenti, G. Simonetti, M. T. Bochicchio, and G. Martinelli, “Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014),” *Contemp. Clin. Trials Commun.*, vol. 11, p. 99, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.CONCTC.2018.05.014.

4 ANEXOS

Anexo 1. – Transcrição das considerações dos autores relativamente ao RDM

Autor (ano)	Considerações
Zippel and Bohnet-Joschko (2017)	n/a
Szymanski et al. (2017)	n/a
Migliore A. (2017)	"Sistema à prova de escândalo"; "Satisfatório a nível europeu"
Lübbeke et al. (2017)	"A transposição do conhecimento para políticas de saúde será tão importante quanto alterar a regulamentação"
Cohen D. (2017)	"Introduzidas mudanças positivas significativas" "Transparência é o fator chave"
Camus **et al. (**2018)	"O sistema UDI e a EUDAMED são promissores"
Fraser et al. **(**2018)	"Há uma tensão entre transparência e confidencialidade"
Pesapane et al. **(**2018)	n/a
Thorogood et al. **(**2018)	"Fabricantes de software de comunicação e interpretação genómica enfrentam incertezas"
Yaqoob et al. (2019)	n/a
Melvin and Torre (2019)	"O sistema UDI é promissor" "A avaliação clínica facilitará a tomada de decisões" "Os registos permitem examinar subpopulações"
Martelli et al. (2019)	"Transformação significativa do setor" "DM mais seguros para o utilizador" "Maior transparência" "Aumento das investigações clínicas"
Mangir et al. (2019)	"Quadro regulamentar robusto, transparente, previsível e sustentável"
Kanavos et al. (2019)	n/a
Huijghebaert et al. (2019)	n/a
Fraser et al. (2019)	"MDR responde apenas parcialmente às necessidades"
Fleming et al. (2019)	n/a
Byrne R. (2019)	"O impacto das mudanças será visível daqui a uns anos" "O RDM representa um marco importante no setor dos DM"
Bianchini et al. (2019)	"Maior transparência e rastreabilidade"
Jarman et al. (2020)	"O RDM fica aquém porque procura expertise no privado que é muito variável" "O RDM mantém ou melhora ligeiramente uma situação perigosa"
Letourneur et al. (2020)	"O RDM é um sistema modernizado e fortalecido que vai ter impacto significativo" "A proteção dos pacientes e a transparência irão ser melhoradas"
Naci et al. (2020)	n/a
Pelayo et al. (2020)	n/a
Tarricone et al. (2020)	"RDM é uma ótima oportunidade para melhorar a qualidade da evidência clínica" "Legislação mais transparente e comum"
Thienpont et al. (2020)	"Os encargos do RDM não vão interferir significativamente com a inovação"
Vitalii et al. (2020)	"Muito *softwares* estão no mercado, mas não está em cumprimento com a legislação"
Muehlematter et al. (2021)	"Transparência é um passo crucial para melhorar o conhecimento, avaliar o risco e as oportunidades dos DM"



Anexo 2. - Organograma da Owlpharma à data da elaboração do relatório

Legenda: AR, Assuntos Regulamentares; GQ, Garantia da Qualidade; FV, Farmacovigilância; MC, departamento Médico e Científico; EU QPPV, Pessoa Qualificada para a farmacovigilância na UE (sigla em inglês).

Anexo 3. – Perspetiva geral das atividades desenvolvidas no estágio e do tempo despendido em cada departamento

Departamento	Atividade	% do Tempo Total de estágio
Assuntos Regulamentares	Pré-submissão de pedido de AIM no portal SMUH-AIM	n/a
	Comparações EUCSI com o RCM	~33%
	Traduções para DAR	~15%
	Documento Técnico Comum	n/a
	Alterações aos Termos de AIM	~10%
	Pesquisa e identificação de medicamentos de referência a nível europeu	n/a
	Determinação de preço de medicamento não genérico	n/a
Farmacovigilância	Traduções para DFV	n/a
	Pesquisa nacional de literatura - Contagem de HITs do CNMI 2020 e preparação do relatório de análise da pesquisa nacional	n/a
	Pesquisa internacional de literatura	n/a
	Preenchimento de base de dados	~5%
	Preenchimento de uma base de dados de pesquisa automatizada da literatura nacional	n/a
Médico e Científico	Traduções para DMC	~5%
	Consolidação de referências do módulo 5.4 do Documento Técnico Comum	n/a
	Preenchimento de Plano de Gestão de Risco (Parte I)	n/a
	Recrutamento de participantes para teste de legibilidade (atividade extra)	n/a
Garantia da Qualidade	Matrizes de risco de presença de nitrosaminas	~7%
		~75%*

Legenda: AIM, Autorização de Introdução no Mercado; EUCSI, Informação de Segurança Essencial para a União Europeia (sigla em inglês); RCM, Resumo das Características do Medicamento; DAR, Departamento de Assuntos Regulamentares; DFV, Departamento de Farmacovigilância; CNMI, Congresso Nacional de Medicina Interna; DMC, Departamento Médico e Científico.

** O tempo despendido nas atividades não perfaz a totalidade do período de estágio, porque para certas tarefas não foi realizada contagem de tempo.*