

MARIANA BALBY ANTUNES LOUÇADA

**AVALIAÇÃO FABRIL E REGULAMENTAR DOS
PRODUTOS COMBINADOS NO ÂMBITO DOS
DRUG DELIVERY DEVICES**

Orientador: Prof Doutor Luís Monteiro Rodrigues
Co-Orientador: Dr. Bruno Mendes

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências da Saúde

Lisboa

2018

MARIANA BALBY ANTUNES LOUÇADA

**AVALIAÇÃO FABRIL E REGULAMENTAR DOS
PRODUTOS COMBINADOS NO ÂMBITO DOS
DRUG DELIVERY DEVICES**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 18 de julho de 2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 244/2018, de 10 de julho de 2018, com a seguinte composição: Presidente: Prof^a Doutora Marisa Nicolai;

Arguente: Prof^o. Doutor António Hipólito de Aguiar;
Orientador: Prof Doutor Luís Monteiro Rodrigues;
Vogais: Prof^o Ana Mirco (Especialista ULHT)
Prof^a Dulce Santos (Especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências da Saúde

Lisboa

2018

“An issue is held in balance by the interaction of two opposing sets of forces – those seeking to promote change (driving forces) and those attempting to maintain the status quo (restraining forces).”

Kurt Lewin

À minha querida avó, a quem gostaria de ter mostrado esta dissertação.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que me acompanharam até esta etapa.

Desde já, agradeço o apoio incondicional da família, em particular, ao meu avô, mãe e irmã.

Aos meus amigos, agradeço o entusiasmo, companheirismo, a força, todas as vezes que me ouviram, todos os conselhos e, sobretudo, muito obrigada pela vossa Amizade.

Um agradecimento especial ao Professor Bruno Mendes pelo seu acompanhamento incansável, pela constante motivação, pelo notável interesse e disponibilidade que demonstrou durante todo o processo. Estou absolutamente grata por ter tido o gosto de conhecer o Professor Bruno Mendes no meu percurso académico.

Resumo

O mercado farmacêutico possui uma tendência de constante diferenciação, sendo o estatuto legal e tecnológico de produto crescentemente um desses pontos.

Um produto combinado compreende qualquer combinação de um medicamento, dispositivo médico e/ou produto biológico, contudo, sobre o mesmo, existe um importante nível de desconhecimento e educação, pelo que importa analisar os mesmos no âmbito do quadro legislativo, técnico-científico e económico, num contexto empresarial.

Uma questão-chave passa por comparar diferenças entre os E.U.A. e a União Europeia, essencialmente em termos regulamentares, na autorização de produtos combinados.

Os produtos combinados actualmente no mercado já provaram apresentar destaque e retorno sobre o investimento, observando-se uma previsão de crescimento de 38.69%, num período de 5 anos. Estes produtos oferecem diversas vantagens competitivas, incluindo melhores resultados clínicos e linhas de produtos distintos.

Assim, uma avaliação dos pareceres favoráveis e desfavoráveis quanto à implementação industrial de produtos combinados, permite a exploração de oportunidades e desafios deste segmento de produtos, permite responder às novas tendências comerciais e constitui um claro potencial de crescimento e benefício financeiro, na perspectiva empresarial.

Palavras-chave: Produtos combinados, medicamentos, regulamentação, mercado farmacêutico, indústria farmacêutica.

Abstract

The pharmaceutical market has a tendency of constant differentiation, being the legal and technological product status increasingly relevant.

A combination product is a product comprised of any combination of a drug, a medical device and/or a biological product, although, there is a significant level of unfamiliarity and education, so that these products should be analyzed within the legislative, technical/scientific and economic framework, from a business perspective.

One of the key issues comprises comparing regulatory procedures between the US (United States of America) and the European Union regarding regulatory authorization procedures.

Marketed combination products have already proven their value and return on investment, with a forecasted growth of 38.69%, over a 5 year period. These products offer a number of competitive advantages, such as improved clinical outcome and new product lines.

Thus, an assessment of the strengths and weaknesses of the industrial implementation of combination products, allows the scanning of opportunities and challenges of this product segment, in response to new commercial trends and represents a clear growth potential and financial benefit, from a business perspective.

Keywords: Combination products, drugs, regulatory framework, pharmaceutical market, pharmaceutical industry.

Abreviaturas e siglas

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BLA	Biologics License Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Devices and Radiological Health
CDRH	Center for Drug Evaluation and Research
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	current Good Manufacturing Practice
cGMPOS	current Good Manufacturing Practice Operating System
cGTP	current Good Tissue Practice
E.U.A.	Estados Unidos da América
EC-DGEI	European Commission - Directorate-General Enterprise and Industry
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HCTP/s	Human cell, tissue and cellular and tissue-based products
I&D	Investigação & Desenvolvimento
IND	Investigational New Drug
NDA	New Drug Application
OCP	Office of Combination Products
PMA	Premarket Approval
PMOA	Primary Mode Of Action
RFD	Request for Designation
ROI	Return On Investment
US	United States of America

Índice

I. Introdução	12
1. Mercado farmacêutico & Produtos combinados.....	12
1.1. Estatutos legais no mercado farmacêutico	15
1.2. Enquadramento tecnológico dos produtos combinados	19
1.3. Enquadramento económico dos produtos combinados	22
2. Produtos combinados & contexto regulamentar.....	25
2.1. Regulamentação Norte-Americana	26
2.1.1. Regra final: “Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products”	31
2.2. Regulamentação na União Europeia	33
Objectivos.....	39
Materiais e Métodos	40
Resultados	43
Conclusão	45
Bibliografia	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Vendas no mercado farmacêutico a nível mundial, no ano de 2012	13
Figura 2 – Resumo das definições de medicamento e produto biológico	16
Figura 3 - Definição de meios farmacológico, imunológico e metabólico	18
Figura 4 - Exemplos de <i>drug delivery products</i> regulamentados como produtos medicinais	18
Figura 5 – Esquema representativo da definição de produto combinado	19
Figura 6 – Tipos de produtos combinados de acordo com a combinação dos componentes	20
Figura 7 – Exemplos para cada tipo de produto combinado	21
Figura 8 – Segmentos mais significativos do mercado de produtos combinados (baseado em receitas do ano de 2012); valores em mil milhões de dólares	23
Figura 9 - Exemplos de produtos, por segmento de mercado de produtos combinados	23
Figura 10 - Vendas de produtos combinados; valores em mil milhões de dólares	24
Figura 11 – Desafios regulamentares associados a produtos combinados	26
Figura 12 – Centros que realizam a revisão de produtos médicos da FDA	27
Figura 13 - Funções e responsabilidades do OCP	27
Figura 14 - Resumo da informação apresentada no documento RFD	28
Figura 15 - Processo de determinação do centro regulamentar para novos produtos combinados	28
Figura 16 - Exemplos de produtos combinados comercializados e respectivos centros com jurisdição primária	29
Figura 17 - Classificação de dispositivos médicos pela FDA de acordo com o grau de risco, duração média até à comercialização e exemplos	29
Figura 18- Conteúdo da regra final de requisitos de cGMP para produtos combinados	32
Figura 19 - Definições de termos usados na regulamentação	32
Figura 20 - Formas de cumprir os requisitos de cGMP para <i>single entity</i> e <i>co-packaged combination products</i>	33
Figura 21 - Esquema da opção simplificada (híbrida) para cumprir os requisitos de cGMP	33
Figura 22 - Resumo das principais diferenças entre dispositivos médicos e produtos medicinais	34
Figura 23 - Classificação de dispositivos médicos baseada no grau de risco pela EMA	37
Figura 24 – Descrição de cada <i>score</i> quanto à influência de cada força na implementação do evento	41
Figura 25 - Representação da matriz final da ferramenta <i>Force Field Analysis</i>	41
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Faculdade de Ciências da Saúde	10

Figura 26 – Tipologias segundo as quais as forças são agrupadas e respectivas siglas utilizadas	43
Figura 27 – Forças a favor do factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, classificação de acordo com a sua tipologia e respectiva pontuação ou <i>score</i>	44
Figura 28 - Forças contra o factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, classificação de acordo com a sua tipologia e respectiva pontuação ou <i>score</i>	45
Figura 29 – Matriz de análise do evento de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, de uma perspectiva empresarial	46

Introdução

Todos os produtos farmacêuticos incluem um longo percurso desde a fase de investigação até à respectiva introdução no mercado. É considerado que o tempo despendido bem como os custos associados ao desenvolvimento de novas terapêuticas podem não resultar no retorno previsto. Isto verifica-se, muitas vezes, no que diz respeito ao retorno financeiro bem como em relação aos restantes meios disponibilizados no desenvolvimento de novos produtos, onde os objectivos compreendem a inovação das terapêuticas.

Surgem, então, novas abordagens no sentido de melhorar e adaptar terapias, aliadas à evolução tecnológica. Uma das estratégias passa pela combinação de produtos distintos que, em conjunto, resultam numa ferramenta terapêutica mais segura e eficaz.

A existência do mais vasto tipo de produtos no mercado farmacêutico, quer já comercializados, quer em estudo ou desenvolvimento, envolve um sem-fim de procedimentos com extensas normas de cumprimento. A aplicação da regulamentação face a produtos quando os mesmos se configuram como produtos combinados conduz a algumas dúvidas do ponto de vista legal e tecnológico. Este é o ponto base e crucial para a investigação desenvolvida no presente estudo.

1. Mercado farmacêutico & Produtos combinados

O crescimento nos gastos em produtos farmacêuticos deve atingir o mesmo crescimento dos gastos em saúde com uma média de 4.3% no período entre 2015 e 2019, e as vendas de produtos farmacêuticos a nível global, devem atingir \$1.4 biliões em 2019 (Deloitte, 2015).

As pressões na atribuição de preços nos Estados Unidos da América (E.U.A.) e as condições económicas instáveis no Brasil, Rússia e China que, colectivamente, representam 50% da receita de produtos farmacêuticos a nível global, têm contribuído para um desaceleramento no segmento farmacêutico e reduções nos gastos. Em igual medida crescem os orçamentos mais restritos face aos cuidados de saúde comparticipados pelo governo e a redução nos gastos privados, nestes países e noutros (Deloitte, 2015).

Na área farmacêutica, há uma tendência para explorar alternativas ao modelo de negócio tradicional – *blockbusters* e margens elevadas. As empresas da área farmacêutica estão a adaptar-se à nova dinâmica do mercado actual e a adoptar uma posição pró-crescimento através da transformação de *portfolio*, realização de negócios direccionada para objectivos, medidas de controlo de custos, ajuste ao foco para áreas terapêuticas de elevada performance e de acordo com a expressão geográfica dos mercados (Deloitte, 2015).

O mercado farmacêutico apresenta uma expressão de 41% nos E.U.A. e Canadá, constituindo o maior mercado a nível mundial, muito acima do mercado na Europa e no Japão (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), 2013).

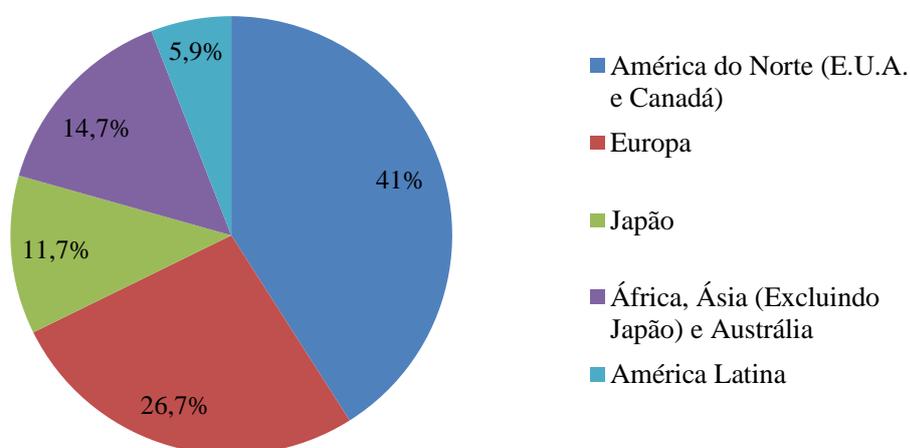


Figura 1 - Vendas no mercado farmacêutico a nível mundial, no ano de 2012 (Adap. de EFPIA, 2013)

Verifica-se um rápido crescimento nos mercados e investimento em economias emergentes tais como o Brasil, China e Índia, o que leva a uma migração gradual das actividades económicas da Europa para estes mercados. Em 2012, os mercados brasileiro e chinês cresceram 16% e 21%, respectivamente, em comparação com uma média de crescimento de menos 2% para os cinco maiores mercados europeus e de menos 1% para o mercado norte-americano (E.U.A.) (EFPIA, 2013).

Todos os novos medicamentos disponíveis no mercado são o resultado de um processo de Investigação & Desenvolvimento (I&D) muito longo, levado a cabo pela indústria farmacêutica, com custos elevados e que acarreta alguns riscos. Quando a um produto medicamentoso é concedida a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), terão passado uma média de 12 a 13 anos desde a síntese da nova substância activa (EFPIA, 2013).

O custo de desenvolver uma nova entidade química ou biológica foi estimado em 1.172 milhões de euros em 2012. Em média, apenas uma a duas das 10.000 substâncias sintetizadas em laboratório vão ultrapassar todas as etapas de desenvolvimento requeridas para alcançarem o mercado farmacêutico (EFPIA, 2013).

O número de novas entidades moleculares que chegam ao mercado tem vindo a diminuir nos últimos anos, onde o investimento da indústria farmacêutica em I&D tem constantemente aumentado. A perspectiva da *European Medicines Agency* (EMA) é melhorar e estimular o desenvolvimento de medicamentos inovadores, no geral, e ao mesmo tempo contribuir para um processo de desenvolvimento mais eficiente e célere, para benefício dos pacientes (EMA, 2007).

Tem-se verificado uma tendência de diminuição da investigação na área farmacêutica levada a cabo na Europa. Um dos aspectos relacionado com este fenómeno é o facto de a União Europeia ter sido, até recentemente, um local atractivo para ensaios clínicos em fase inicial, por possuir várias organizações com capacidades clínicas e farmacológicas reconhecidas, relevantes centros académicos em biologia e medicina experimental, voluntários motivados, autoridades regulamentares experientes (EMA, 2007).

No entanto, os custos associados, a diminuição de pacientes aptos e o desempenho insuficiente dos centros de estudo são os principais aspectos que contribuem para a redução da atractividade da Europa em investigação clínica (EMA, 2007).

Em 2011, a indústria farmacêutica investiu cerca de 29.200 milhões de euros em I&D na Europa. Actualmente, a Europa enfrenta um aumento na competição por parte de economias emergentes, de países como o Brasil e a China. O equilíbrio geográfico do mercado farmacêutico e, em última análise, da base de I&D, será provavelmente deslocado gradualmente para economias emergentes em paralelo (EFPIA, 2013).

Os avanços em ciência e tecnologia a par com uma indústria farmacêutica centrada na investigação estão a revolucionar o desenvolvimento de produtos medicamentosos. A inovação na indústria farmacêutica é promovida, bem como promove, o desenvolvimento em saúde na medida em que permite disponibilizar tratamentos inovadores que estejam acessíveis aos pacientes (EFPIA, 2013; Kutzleb, 2008).

Produtos que combinam produtos farmacêuticos e dispositivos oferecem muitas potenciais vantagens, tanto para pacientes como produtores, incluindo melhores resultados clínicos e linhas de produtos diferenciados (Burrill et al., 2016).

No entanto, o desenvolvimento de produtos combinados também apresenta desafios regulamentares, clínicos e técnicos. Apesar destes desafios, o mercado global para produtos combinados está a crescer a uma taxa de crescimento anual composta de 5.6% e prevê-se que chegue aos \$144.1 mil milhões até 2017 (Burrill et al., 2016).

1.1. Estatutos legais no mercado farmacêutico

No que diz respeito à perspectiva regulamentar, é importante definir alguns conceitos-chave que vão sendo referidos e cujos significados se encontram descritos na legislação.

Assim, «Medicamento» é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (INFARMED, 2006; Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012a).

«Medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos», é um medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana; «Medicamento imunológico», como vacinas, toxinas e soros, incluindo, nomeadamente, qualquer produto administrado para produzir uma imunidade activa ou passiva específica, bem como qualquer produto destinado a diagnosticar, induzir ou reduzir uma hipersensibilidade específica na resposta imunológica a um agente alérgico (INFARMED, 2006).

Os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos e os medicamentos imunológicos são, para todos os efeitos, medicamentos mas que por terem características particulares pela sua origem orgânica, distinguem-se de ora em diante por «medicamentos biológicos». As entidades químicas, com acção farmacológica, passarão a ser designadas por «fármaco».

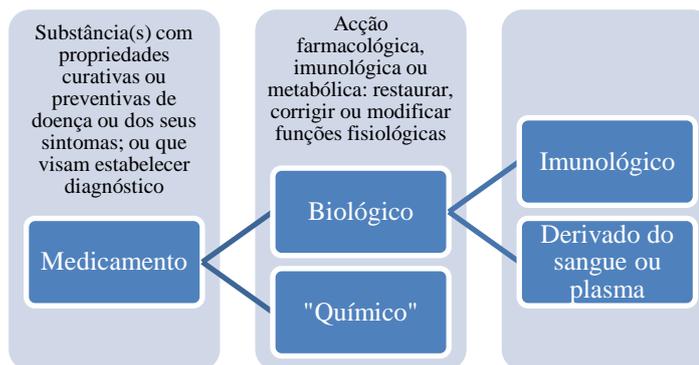


Figura 2 – Resumo das definições de medicamento e produto biológico (Adap. de INFARMED, 2006)

Outra das categorias de produtos no mercado farmacêutico são os dispositivos médicos.

«Dispositivo médico» é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, implante, reagente, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, juntamente com quaisquer acessórios, destinado pelo fabricante a ser utilizado, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;
- Fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos.

O principal efeito pretendido no corpo humano de um dispositivo médico não é alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

As autoridades regulamentares europeias estão a rever a regulamentação de dispositivos médicos ao nível da Europa, o que pode ter um impacto notável no desenvolvimento de produtos combinados. (Wechsler, 2014)

Nos termos do Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de Abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos, que altera a Directiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e, que revoga as Directivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho, é avaliado e autorizado qualquer dispositivo que, quando tenha sido colocado no mercado inclua como parte integrante uma substância que, se utilizada separadamente, seja susceptível de ser considerada como medicamento na acepção do artigo 1.º, ponto 2, da Directiva 2001/83/CE, incluindo um medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos na acepção do artigo 1.º, ponto 10 da referida directiva e, que tenha uma acção acessória do dispositivo. Contudo, se a acção dessa substância for principal e não acessória à do dispositivo, é regido pela Directiva 2001/83/CE ou pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, consoante o que for aplicável (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

Antes de introduzir um produto medicinal no mercado Europeu, há que considerar três tipos de pedidos de autorização de comercialização: o processo descentralizado, o procedimento de reconhecimento mútuo e o procedimento centralizado (Kutzleb, 2008).

A EMA é a autoridade competente nos processos centralizados de autorização no mercado farmacêutico e disponibiliza directivas e *guidelines* para o problema em discussão. A maioria dos novos medicamentos inovadores são autorizados através do procedimento centralizado para comercialização na União Europeia. A tendência actual dita que os produtos farmacêuticos, do ponto de vista legal, constituem muitas vezes produtos-fronteira, como é o caso de alguns produtos combinados (EMA, 2017; Jeary, 2015).

A questão essencial quanto à designação correcta do produto diz respeito à acção principal ser exercida por meio farmacológico, imunológico ou metabólico e, à determinação das propriedades e natureza do componente mais relevante para o modo de acção principal que, em conjunto, contribuem para a categorização do produto. Dependendo do tipo de produtos que constituem o produto combinado e, do modo de acção principal do produto final, este será regulamentado como um medicamento, dispositivo ou biológico. Nos E.U.A., os medicamentos também são definidos por demarcação dos dispositivos mas, no entanto, os medicamentos apenas têm que demonstrar propriedades de acção química e degradação metabólica. A decisão e adequação do caminho regulamentar seleccionado e autorização para o produto combinado tem de ser justificada pelo *sponsor* ou produtor, respectivamente (Kutzleb, 2008).

Ao decidir qual a directiva aplicável para um determinado produto, deve-se ter em conta o principal modo de acção do produto. Tipicamente, a função de um dispositivo médico é conseguida por meios físicos (incluindo acção mecânica, barreira física, substituição ou apoio a órgãos ou funções corporais) (European Commission - Directorate-General Enterprise and Industry (EC-DGEI), 2012; Kutzleb, 2008).

Os dispositivos médicos podem compreender produtos acessórios, auxiliares à sua função, através de meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. (EC-DGEI, 2012)

«Meio farmacológico»
• Compreende-se como uma interacção entre as moléculas da substância em questão e um constituinte celular (frequentemente referido como "receptor") que pode resultar numa resposta directa ou bloqueia a resposta a outro agente.
«Meio imunológico»
• Entende-se por uma acção no corpo por estimulação e/ou mobilização de células e/ou produtos envolvidos numa reacção imune específica.
«Meio metabólico»
• Implica uma acção que envolve uma alteração incluindo parar, iniciar ou alterar a velocidade dos processos químicos normais, disponíveis para uma função corporal normal.

Figura 3 - Definição de meios farmacológico, imunológico e metabólico (Adap. de EC-DGEI, 2012)

A principal acção pretendida de um dispositivo médico pode ser deduzida a partir da informação científica relativa ao mecanismo de acção e da informação que consta no rótulo bem como a partir de outras reivindicações do produtor. Ainda que estas últimas sejam importantes, não incluem informação suficiente para incluir o produto numa ou noutra categoria quando se verifica alguma contradição com os dados científicos actuais. O produtor pode ter que justificar cientificamente a base lógica para a qualificação do seu produto (EC-DGEI, 2012; Kutzleb, 2008).

Exemplos de <i>drug-delivery products</i> regulamentados como produtos medicinais	Seringas pré-cheias
	Aerossóis contendo um produto medicinal
	Emplastro transdérmico
	Implantes contendo produtos medicinais numa matriz polimérica cujo principal propósito é realizar a libertação do produto medicinal (por exemplo partículas poliméricas contendo antibiótico para tratar infecções ósseas)
	Contraceptivos intra-uterinos cujo propósito primário é a libertação de progestogénios
	Produtos de tratamento de feridas que compreendem uma matriz cujo principal propósito é a administração de produtos medicinais (por exemplo curativos contendo um agente antimicrobiano onde a acção primária do curativo é administrar o agente à ferida para o propósito de controlar a infecção)

Figura 4 - Exemplos de *drug delivery products* regulamentados como produtos medicinais (Adap. de EC-DGEI, 2012)

Com a emergência de novas terapias e o crescente número de casos de produtos-fronteira entre o sector de produtos medicinais e outros produtos diferentemente regulamentados, é requerida uma definição modificada para produtos medicinais de acordo com o tipo de acção que exerce nas funções fisiológicas (Kutzleb, 2008).

Surgem frequentemente questões relativas à aplicação da regulamentação disponível aplicável, especialmente relevantes no que diz respeito ao processo de comercialização e de desenvolvimento do produto. A inexistência de legislação específica para estes casos resulta em algumas dificuldades na tentativa de cumprir com os requisitos legais. As *guidelines* disponíveis que abordam estas dificuldades oferecem possíveis soluções aos problemas enfrentados pelos diferentes *stakeholders* envolvidos, se bem que sem carácter vinculativo.

1.2. Enquadramento tecnológico dos produtos combinados

Produto combinado é um produto que compreende qualquer combinação de um medicamento e um dispositivo; um dispositivo e um produto biológico; um produto biológico e um medicamento; ou um medicamento, um dispositivo e um produto biológico (Food and Drug Administration (FDA), 2005, 2013; Gopaldaswamy & Gopaldaswamy, 2008; Kutzleb, 2008).

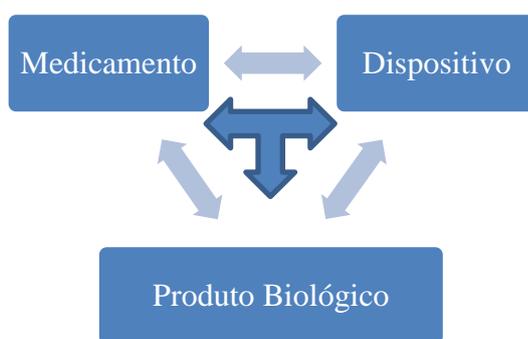


Figura 5 – Esquema representativo da definição de produto combinado (Adap. de FDA, 2005)

Um produto combinado inclui:

Um produto que compreende dois ou mais componentes regulados, isto é, medicamento/dispositivo, produto biológico/dispositivo, medicamento/produto biológico, ou medicamento/dispositivo/produto biológico, que estejam física, quimicamente ou de outra forma combinados ou misturados e produzidos como uma única entidade (FDA, 2005, 2013);

Dois ou mais produtos separados, embalados em conjunto ou como uma unidade, e compreendidos de um medicamento e dispositivo, dispositivo e produto biológico ou produto biológico e medicamento (FDA, 2005, 2013);

Um medicamento, dispositivo ou produto biológico embalados separadamente que, de acordo com o seu plano investigacional ou rotulagem proposta são para uso apenas com aprovação individual de um medicamento específico, dispositivo ou produto biológico, onde ambos são necessários para se atingir o uso, indicação ou efeito pretendido e onde sob aprovação do produto proposto, a rotulagem do produto teria de ser alterada, como por exemplo para reflectir uma alteração no uso pretendido, dosagem, via de administração, ou outra alteração significativa na dose (FDA, 2005, 2013);

As diferentes combinações de produtos que resultam num produto combinado podem-se distinguir essencialmente em três tipos (FDA, 2013).

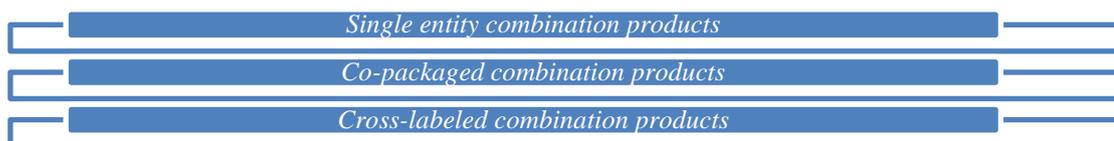


Figura 6 – Tipos de produtos combinados de acordo com a combinação dos componentes (Adap. de FDA, 2005)

- (1) *Single entity combination products* é uma categoria que inclui um produto compreendido por dois ou mais componentes regulamentados, isto é, medicamento/dispositivo, biológico/dispositivo, medicamento/biológico, ou medicamento/dispositivo/biológico, que estão fisicamente, quimicamente, ou de outra forma combinados e produzidos como uma única entidade (FDA, 2013).
- (2) Dois ou mais produtos separados, embalados em conjunto – numa única embalagem ou como uma unidade – e que compreendem um medicamento e um dispositivo, um dispositivo e um biológico, ou um biológico e um medicamento constituem um tipo de produto combinado denominado *co-packaged combination product* (FDA, 2013).
- (3) A terceira categoria pode verificar-se em duas situações específicas.
 - a. Por um lado, considera-se um medicamento, dispositivo ou produto biológico embalado em separado que, de acordo com o plano investigacional ou rotulagem proposta, é de uso exclusivo com um produto individual aprovado, seja um medicamento, um dispositivo ou

biológico, no qual ambos são necessários para se obter o uso, indicação ou efeito pretendidos. Após aprovação do produto proposto, a rotulagem do produto aprovado requer respectiva alteração, nomeadamente, por exemplo, para reflectir a alteração pretendida no que diz respeito ao uso, dosagem, força, via de administração ou alteração significativa na dose. Este é um dos tipos de *cross-labeled combination product* (FDA, 2013).

- b. Por outro lado, pode dar-se o caso em que qualquer produto em investigação, seja um medicamento, dispositivo ou biológico embalado em separado que, de acordo com a rotulagem proposta é para uso apenas com outro produto específico, também em investigação, quer seja um medicamento, dispositivo ou biológico. Neste caso, ambos os produtos são igualmente necessários para se obter o uso, indicação ou efeito pretendidos, e representa outro tipo de *cross-labeled combination product* (FDA, 2013).

Exemplos de <i>Single entity combination products</i>	Exemplos de <i>Co-packaged combination products</i>	Exemplos de <i>Cross-labeled combination products</i>
<ul style="list-style-type: none"> •Seringa pré-cheia •Cateter revestido com agente antimicrobiano 	<ul style="list-style-type: none"> •Frasco de um medicamento injectável embalado com a seringa vazia ou caneta injectora 	<ul style="list-style-type: none"> •Caneta injectora fornecida separadamente do respectivo cartucho

Figura 7 – Exemplos para cada tipo de produto combinado (Adap. de Phillips-medisize Corporation, 2010)

Os produtos combinados têm o potencial de aumentar a segurança e/ou eficácia de cada produto em relação ao uso em separado. O revestimento de um dispositivo com um medicamento pode ajudar na eficácia do dispositivo ou diminuir a probabilidade de causar efeitos adversos, em relação ao uso do dispositivo isolado. O uso de um dispositivo para libertação local de um fármaco pode permitir que o fármaco atinja concentrações locais que dificilmente conseguiria através de administração sistémica, com o mesmo nível de segurança (Phillips-medisize Corporation, 2010; Siew, 2014).

Há, no entanto, questões que são da maior importância quando se realiza a adaptação de determinado produto para a combinação com um outro. A título de exemplo, considere-se a seringa pré-cheia, que pertence à categoria de produto combinado. Para o paciente, representa algumas vantagens na adesão à terapêutica pela facilidade de administração bem como a facilidade do seu uso em ambulatório (Lee, 2012).

Em termos tecnológicos, a seringa pré-cheia tem a vantagem de reduzir os erros de dosagem, eliminação do sobre-enchimento do frasco ou *vial*, melhor garantia de esterilidade e vantagens no que diz respeito ao custo. Os desafios técnicos no desenvolvimento e produção deste tipo de produto incluem a possível interação entre o fármaco e o silicone, que resulta em agregados de fármaco que se depositam. No desenvolvimento de muitos destes medicamentos, a fase inicial ocorre em *vials* (fármaco líquido ou liofilizado) sendo posteriormente alterada a apresentação para seringas pré-cheias. Idealmente, a troca deve ocorrer antes dos estudos clínicos principais. É necessário demonstrar a compatibilidade entre *vials* e seringas pré-cheias. A extensão da determinação da equivalência depende da fase de desenvolvimento em que o medicamento se encontra. Nesta etapa, o medicamento encontra-se sujeito à regulamentação aplicável a produtos combinados. Neste contexto, importa determinar se a formulação é compatível com a seringa pré-cheia, o que inclui demonstrar que a seringa pré-cheia não tem impacto na qualidade do produto. Pode ainda ser necessário realizar estudos pré-clínicos e/ou clínicos, dependendo do impacto na qualidade do produto (Lee, 2012).

Uma vez que os produtos combinados integram componentes, tipicamente regulamentados de diferentes formas pela *Food and Drug Administration* (FDA), num único produto, a regulamentação de produtos combinados pode ser complexa. Frequentemente, cada elemento do produto combinado é avaliado individualmente além da avaliação do produto como um todo (Burrill et al., 2016).

Ao desenvolver um produto combinado, há várias questões a ser abordadas como a afinidade entre o dispositivo e o produto medicinal ou biológico, o estabelecimento antecipado de estratégias regulamentares e clínicas, bem como variações no processo de produção industrial (Welch, 2016).

1.3. Enquadramento económico dos produtos combinados

Apesar do foco dos governos e da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos, muitos produtos *blockbuster* recentes não têm sido produtos farmacêuticos ou biológicos tradicionais mas tecnologias que combinam medicamentos e dispositivos médicos (Shmulewitz & Langer, 2006).

A convergência da biotecnologia, nanotecnologia e tecnologia da informação em novos produtos pode dificultar a distinção entre os produtos tradicionais da biotecnologia e da indústria farmacêutica. Os produtos combinados resultam da convergência de tecnologias conjugadas, fenómeno guiado por tendências científicas e económicas (Shmulewitz & Langer, 2006).

Em 2005, o mercado mundial de seringas pré-cheias rondou 1.000 milhões de unidades, número esse que aumentou para mais de 2.000 milhões de unidades em 2010. O crescimento deste mercado esteve entre os 12.5 e 20% anualmente (Lee, 2012).

O mercado global para produtos combinados em 2012 foi de \$103.9 mil milhões e espera-se que tenha uma taxa de crescimento anual composta de 5.6%, chegando aos \$144.1 mil milhões no ano de 2017 (Burrill et al., 2016).

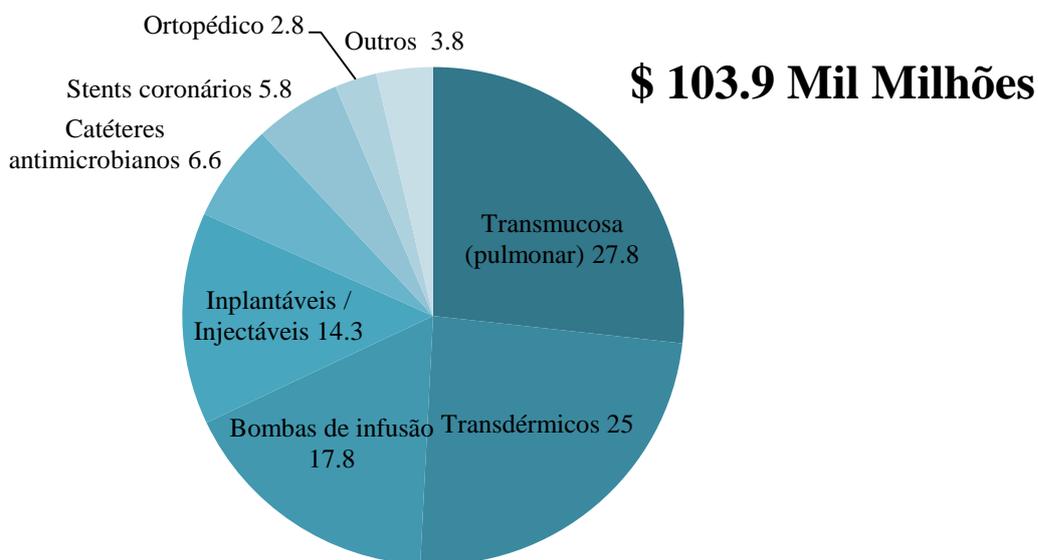


Figura 8 – Segmentos mais significativos do mercado de produtos combinados (baseado em receitas do ano de 2012); valores em mil milhões de dólares (Adap. de Burrill et al., 2016)

Transmucosa (pulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> • Inaladores • Nebulizadores
Transdérmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Adesivos
Implantáveis / Injectáveis	<ul style="list-style-type: none"> • Canetas Injectoras • Seringas pré-cheias
Stents coronários	<ul style="list-style-type: none"> • Drug Eluting Stents (DES) • Stents bioabsorvíveis
Ortopédico	<ul style="list-style-type: none"> • Próteses
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidado de feridas • Terapias fotodinâmicas

Figura 9 - Exemplos de produtos, por segmento de mercado de produtos combinados (Adap. de Burrill et al., 2016)

As vendas de produtos que combinam um dispositivo e um medicamento atingiram, em 2013, \$21.4 mil milhões e, em 2014, \$22 mil milhões. É esperado que este mercado cresça até aos \$31 mil milhões em 2019, com uma taxa de crescimento anual composta de 7.1% entre 2014 e 2019 (BCC Research, 2015).

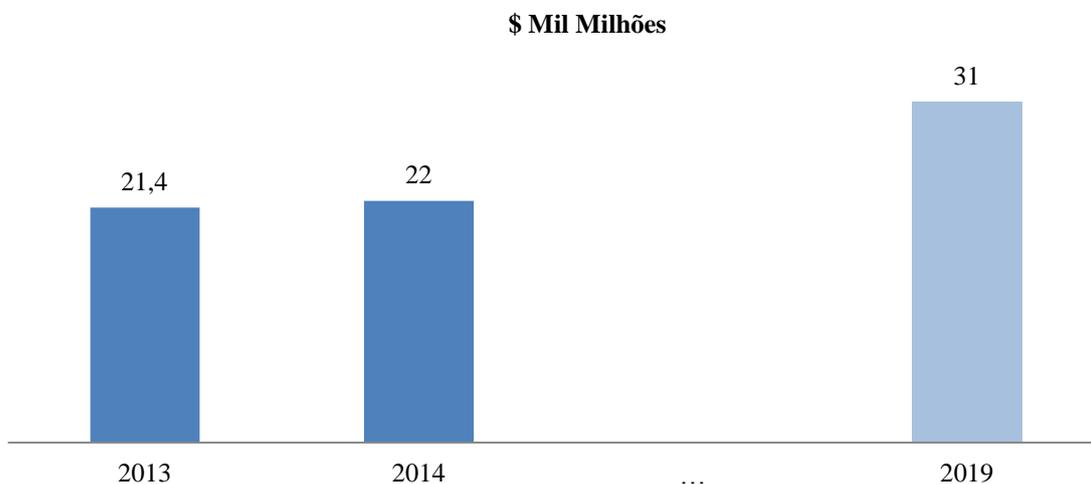


Figura 10 - Vendas de produtos combinados; valores em mil milhões de dólares (Adap. de BCC Research, 2015)

Os produtos combinados actualmente no mercado já provaram ser lucrativos. No entanto, acompanhar o desenvolvimento de um novo produto combinado, particularmente em produtos que articulam um medicamento e um dispositivo, a partir do *design* inicial até à comercialização é um processo muito complexo (Phillips-medisize Corporation, 2010).

As empresas, tanto do medicamento como do dispositivo, deparam-se com obstáculos para cumprir simultaneamente com os regulamentos da FDA para o medicamento e o dispositivo durante as fases de desenvolvimento, bem como outros regulamentos gerais que determinam quais as Boas Práticas de Fabrico actuais ou *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) e os sistemas de qualidade que se aplicam no processo de fabrico do produto (Phillips-medisize Corporation, 2010).

Por outro lado, o desenvolvimento de produtos combinados permite obter um benefício regulamentar, o que pode representar uma vantagem competitiva. Por exemplo, pode-se conseguir um período de exclusividade adicional de um novo medicamento através do desenvolvimento de um novo método de *drug delivery* caso seja necessário realizar novos estudos clínicos para a nova aprovação. Adicionalmente, se um novo produto combinado se torna o tratamento padrão pelos benefícios de eficácia e/ou segurança reconhecidos, o produtor ganha esta vantagem competitiva até as restantes empresas terminarem os estudos requeridos para obterem a AIM do seu produto (Kramer, 2005a; Siew, 2014).

2. Produtos combinados & contexto regulamentar

Espera-se que os benefícios do desenvolvimento de produtos combinados para os produtores, profissionais de saúde e pacientes prevaleçam relativamente aos desafios que apresentam, mas é indiscutível que muitos destes desafios não se verificam na produção de medicamentos e dispositivos médicos tradicionais (Siew, 2014).

Os produtores que estão habituados a lidar apenas com medicamentos ou dispositivos podem ter que alargar a sua especialidade técnica interna e considerar parcerias para conseguir antecipar e lidar com questões de carácter científico, técnico e regulamentar que possam surgir (Phillips-medisize Corporation, 2010; Siew, 2014).

As empresas que desenvolvem dispositivos médicos estão tipicamente direccionadas para a engenharia e podem não ter experiência em lidar com questões que frequentemente surgem no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Desafios técnicos e científicos incluem a compatibilidade do dispositivo com o medicamento (Siew, 2014).

Refira-se, a título de exemplo, novas dosagens ou estudos farmacocinéticos que podem ser necessários para medicamentos aprovados, mas que passam a ser administrados localmente através do uso de um dispositivo. A potencial interacção entre o material do dispositivo e o medicamento que pode afectar a dose administrada terá de ser considerada, bem como resíduos resultantes do processo de produção do dispositivo, que podem ter um impacto nas características de desempenho do medicamento. De facto, cada componente pode afectar a estabilidade do outro (Siew, 2014).

A EMA tem como um dos seus principais objectivos disponibilizar aos pacientes medicamentos seguros e eficazes, sem atrasos desnecessários. Neste âmbito, uma medida importante é apoiar a pesquisa e investigação na indústria farmacêutica, na União Europeia. Assim, a agência trabalha no sentido de rever possíveis requerimentos redundantes ou irrelevantes, bem como modernizar métodos e procedimentos regulamentares no desenvolvimento de produtos medicinais (EMA, 2007).

Podem, então, surgir desafios regulamentares. Nos E.U.A. ocorrem diferentes paradigmas regulamentares para dispositivos, medicamentos e produtos biológicos (Kramer, 2005b; Siew, 2014).

No entanto, a FDA ainda não publicou regulamentação específica que clarifique a aplicabilidade dos requisitos das cGMP para produtos combinados nem para as respectivas partes constituintes. A ausência de requisitos claros das cGMP para produtos combinados pode resultar na aplicação inconsistente e díspar dos vários requisitos de cGMP aplicáveis às partes constituintes, o que pode afectar a segurança do produto e a saúde pública. Adicionalmente, pode também resultar, no desenvolvimento e documentação, da perspectiva do produtor, a práticas redundantes (FDA, 2013).

Para garantir que as cGMP para produtos combinados são consistentes e apropriadas, a FDA determinou que a regulamentação iria facilitar a produção de produtos combinados mais seguros e eficazes, ao disponibilizar uma linha de acção regulatória clara e transparente para a aplicação de requisitos das cGMP a estes produtos (FDA, 2013; Maden & O'Sullivan, 2015).

A harmonização e a consistência dentro da União Europeia permanecem como alicerces para uma contribuição adequada à harmonização global (EMA, 2007).



Figura 11 – Desafios regulamentares associados a produtos combinados (Adap. de EMA, 2007)

2.1. Regulamentação Norte-Americana

Quando medicamentos e dispositivos, medicamentos e biológicos ou dispositivos e biológicos são combinados para criar um novo produto, por vezes surgem questões quanto à regulamentação do produto como um todo (Kramer, 2005b).

Na combinação de produtos, há alguma flexibilidade em termos de como a diversa regulamentação é aplicada. Esta flexibilidade permite à FDA adaptar o controlo regulamentar conforme seja mais apropriado para cada produto combinado mas, simultaneamente, pode criar alguma incerteza do ponto de vista do produtor bem como do *staff* da FDA, no que diz respeito à forma como um produto combinado é, de forma precisa, regulamentado (Siew, 2014).

Tal como acontece na União Europeia, nos E.U.A. usa-se a abordagem *primary mode of action* (PMOA), ou seja, modo de acção primário, ao regulamentar produtos combinados. No entanto, nos E.U.A., esta abordagem apenas influencia directamente a atribuição do centro de revisão a que o caso é atribuído, e não a que autoridade regulamentar o produto será sujeito (Kramer, 2012; Siew, 2014).

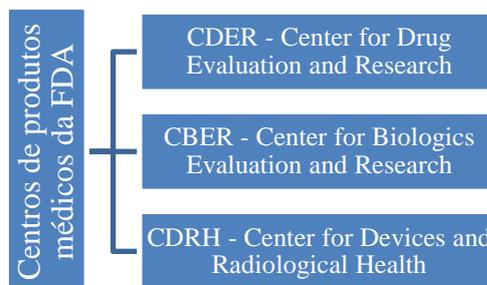


Figura 12 – Centros que realizam a revisão de produtos médicos da FDA (Adap. de Burrill et al., 2016)

Além dos já existentes centros para produtos médicos da FDA, a agência criou uma divisão específica para apoiar e orientar assuntos regulamentares relacionados com produtos combinados - *Office of Combination Products* (OCP) (Burrill et al., 2016; Kramer, 2012).

Funções e responsabilidades do <i>Office of Combination Products</i>	Designar o centro com jurisdição primária para um produto combinado
	Garantir que a revisão do pedido de autorização para um produto combinado é eficiente e realizada em tempo útil
	Garantir a consistência e adequação da regulamentação para produtos combinados comercializados
	Resolver disputas a respeito da resolução de pedidos de AIM para produtos combinados em tempo oportuno
	Resolver e actualizar acordos, normas orientativas, ou práticas específicas no âmbito dos produtos combinados

Figura 13 - Funções e responsabilidades do OCP (Adap. de Burrill et al., 2016)

O processo regulamentar para um produto combinado é formalmente iniciado quando o documento *Request for Designation* (RFD) é submetido ao OCP. Este documento inclui a informação estabelecida na legislação (21CFR3), o qual é requerido pelo OCP para determinar qual o centro que terá jurisdição primária no processo de revisão de autorização de comercialização. A designação do produto é baseada no modo de acção primário, mas o responsável pelo pedido tem a oportunidade de influenciar a designação através de conversações com o OCP antes da submissão do RFD (Burrill et al., 2016; Kramer, 2005a, 2012; O’Shea, 2008).

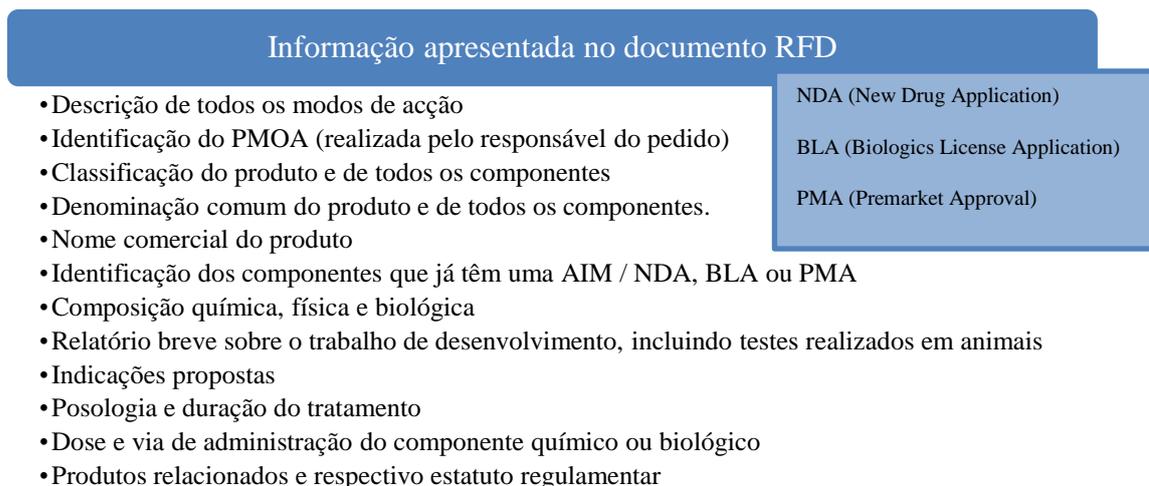


Figura 14 - Resumo da informação apresentada no documento RFD (Adap. de Burrill et al., 2016)

Enquanto a maioria dos produtos combinados nos E.U.A. são regulados através de um único pedido de AIM, em alguns casos, a FDA requer pedidos de AIM separados para as partes constituintes individuais do produto combinado. Há ainda algumas situações em que a FDA permite o uso de apenas um pedido de AIM para o produto combinado, mas o produtor pode preferir pedidos separados para as partes constituintes, frequentemente para obter algum tipo de benefício regulamentar das respectivas autorizações distintas das partes constituintes (Kramer, 2005b; O’Shea, 2008; Siew, 2014).

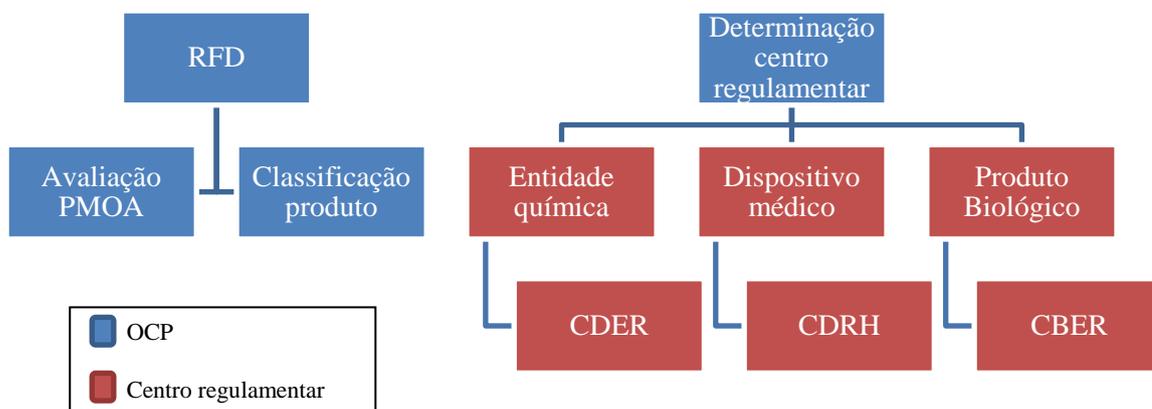


Figura 15 - Processo de determinação do centro regulamentar para novos produtos combinados (Adap. de Burrill et al., 2016)

Apesar de haver um centro designado como principal, os outros centros estão frequentemente envolvidos na revisão regulamentar do produto. A carta de designação que acompanha o pedido de designação do produto (RFD) descreve o papel dos restantes centros durante o processo de revisão, podendo este ser consultativo ou colaborativo (Burrill et al., 2016).

Data da Aprovação	Produto	Centro com jurisdição primária
Fev/2012	Bomba de infusão programável Prometra®	CDRH
Abr/2011	Ion™ paclitaxel-eluting coronary stent system	CDRH
Mar/2007	Esponja de colagénio com proteína humana	CDRH
Mai/2006	Adesivo transdérmico para ADHD (<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)	CDER
Jan/2006	Insulina inalável	CDER
Jan/2005	Abraxane® (nanopartículas/nanomateriais)	CDER
Jun/2003	Vacina intranasal para a gripe	CBER
Jul/2003	Monitor glicose/Bomba de insulina	CDRH
Jul/2000	Medtronic Isomed® <i>infusion system</i> (Bomba de infusão implantável/programável)	CDRH
2000	Dispositivo intra-uterino	CDER

Figura 16 - Exemplos de produtos combinados comercializados e respectivos centros com jurisdição primária (Adap. de Burrill et al., 2016; Sapsford et al., 2012)

A classificação do dispositivo determina o caminho regulamentar e é um dos primeiros passos na progressão de um dispositivo através do processo da FDA de autorização / notificação para introdução do produto no mercado. A agência distingue as classes de risco em baixo, moderado e elevado, que correspondem, respectivamente, a classe I, classe II e classe III. Além da classificação se basear no nível de risco que o dispositivo apresenta para o paciente quando usado conforme descrito, também as indicações de uso e o uso pretendido contribuem para a classificação de um dispositivo médico (Sapsford et al., 2012).

Classe I (Baixo risco)	Classe II (Risco moderado)	Classe III (Risco elevado)
<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 1 mês • ex: Luvas de exame, bandas elásticas 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 a 10 meses • ex: Bombas de infusão, kits de pressão arterial 	<ul style="list-style-type: none"> • > 3 anos • ex: Pacemakers, válvulas cardíacas

Figura 17 - Classificação de dispositivos médicos pela FDA de acordo com o grau de risco, duração média até à comercialização e exemplos (Adap. de Burrill et al., 2016)

A incerteza do ponto de vista regulamentar estende-se aos requerimentos após a introdução no mercado, tais como os relatórios de vigilância após a comercialização, bem como na aplicação dos requisitos relativos a cGMP (Siew, 2014).

O OCP publicou um documento sobre as cGMP para produtos combinados que inclui recomendações para o cumprimento das cGMP aplicáveis às partes constituintes (medicamento, biológico ou dispositivo) do produto combinado quando estes são comercializados em separado, quando estes são embalados em conjunto e quando são produzidos como uma única entidade (Kramer, 2005a).

O documento relativo a requisitos de cGMP para produtos combinados redigido pela FDA, publicado em *Code of Federal Regulations* (CFR), em Janeiro de 2013, clarifica os requisitos de cGMP a que os produtos combinados estão sujeitos. Este documento, 21 CFR 4 *Final rule: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products*, entrou em vigor em Julho de 2013 e aplica-se a todos os produtos combinados que se incluem nas categorias de *single-entity* e *co-packaged*, ou seja, aplica-se a novos produtos, bem como a produtos que já se encontravam em produção antes da data efectiva desta regra (FDA, 2013; Gross, 2013; Maden & O'Sullivan, 2015; Siew, 2014).

Aqui se afirma que as partes constituintes de um produto combinado retêm o seu estatuto regulamentar após combinadas (FDA, 2013; Gross, 2013; Siew, 2014).

A aplicação de requisitos de cGMP a este tipo de produtos combinados, na maioria das vezes, quando o sistema operacional de cGMP satisfaz os requisitos aplicáveis a uma das partes constituintes, geralmente também satisfaz a maioria dos requisitos aplicáveis à outra parte constituinte (FDA, 2013).

No desenvolvimento da regra proposta, a FDA reviu as cGMP para medicamentos e a regulamentação de sistemas de qualidade. Foram identificados requisitos adicionais específicos que uma firma teria que satisfazer de forma a cumprir tanto o conjunto de cGMP como o sistema de qualidade (FDA, 2013; Gross, 2013).

Assim, as cGMP que se aplicam a cada parte constituinte mantêm-se quando estas são combinadas na forma de produtos combinados. Isto significa que um produto combinado, que compreende tanto um medicamento como um dispositivo, é sujeito a dois conjuntos de requisitos de cGMP – 21 CFR 210 e 211 para produtos farmacêuticos acabados, e 21 CFR 820 para dispositivos, independentemente de como o produto é regulamentado. Por outras palavras, uma seringa pré-cheia regulamentada como um medicamento, bem como um dispositivo está sujeita tanto a cGMP para medicamentos (21 CFR 210/211) como a cGMP para dispositivos (21 CFR 820) (Gross, 2013; Maden & O'Sullivan, 2015; Siew, 2014).

De acordo com o documento 21 CFR 4, o produtor tem duas opções para garantir o cumprimento da regra final. A primeira opção é cumprir com ambos os conjuntos regulamentares (isto é, implementar um sistema de qualidade que inclua na totalidade os requisitos dispostos pelo descrito em 21 CFR 210/211 e 21 CFR 820). No entanto, é fornecida uma opção criativa (híbrida) que reconhece as semelhanças inerentes nos requisitos de cGMP

subjacentes e a determinação da FDA de que será desnecessário que as empresas implementem plenamente ambos os conjuntos de requisitos para demonstrarem o cumprimento da regra (FDA, 2013; Gross, 2013; Maden & O’Sullivan, 2015; Siew, 2014).

Esta abordagem simplificada permite ao produtor escolher os requisitos dispostos em 21 CFR 210/211 ou em 21 CFR 820, de acordo com o sistema operacional de cGMP de que dispõe, desde que adicionalmente inclua as disposições fundamentais do “outro conjunto” regulamentar. No caso do produto combinado incluir produtos biológicos, é necessária a inclusão das disposições relevantes em 21 CFR 600-680 e 21 CFR 1271. O mesmo acontece para um produto combinado que inclua produtos de base tecidual, células humanas, tecidos e células, denominados *Human cell, tissue and cellular and tissue-based products* (HCT/Ps) (FDA, 2013; Gross, 2013; Kramer, 2012; Siew, 2014).

Conforme já referido, 21 CFR 4 aplica-se a produtos combinados apresentados como *single entity* e *co-packaged*. Uma vez que produtos combinados *cross-labeled* são, por definição, produzidos e disponibilizados separadamente, estes não estão sujeitos a estes requisitos e em vez disso, cada parte constituinte é sujeita aos respectivos requisitos de cGMP (FDA, 2013; Gross, 2013; Siew, 2014).

A regra deve garantir que os requisitos de cGMP que se aplicam são claros e consistentes, independentemente da autoridade que tem jurisdição para o produto combinado, ou qual o tipo de pedido a ser submetido para obtenção da AIM. Esta regra deve igualmente garantir a implementação apropriada dos requisitos e, da mesma forma, evitar uma redundância desnecessária nos sistemas operacionais de cGMP para estes produtos (FDA, 2013; Kramer, 2005b).

2.1.1. Regra final: “Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products”

A regra final de requisitos de cGMP para produtos combinados aplica-se a produtos combinados já comercializados bem como a muitos produtos ainda em desenvolvimento. Tendo sido publicada a 22 de Janeiro de 2013, os produtores de produtos combinados dispõem de 180 dias para cumprir com o disposto na regra final (Gross, 2013).

Este documento afirma que a regulamentação para cGMP para medicamentos e produtos biológicos (21CFR 210 e 211) aplica-se a produtos combinados que incluem um medicamento ou biológico como parte constituinte. As cGMP para dispositivos médicos (21CFR 820) aplicam-se a produtos combinados em que uma das partes constituintes inclui um dispositivo médico. Aplicam-se requisitos regulamentares adicionais para certos produtos biológicos que são incorporados como parte constituinte num produto combinado e, ainda, requisitos de boas práticas a produtos celulares e de tecidos humanos, *current Good Tissue Practice* (cGTP), incluindo requisitos de elegibilidade de doadores, para HCT/Ps descritos em 21CFR 1271 quando um produto combinado incorpora um HCT/P (Gross, 2013; Siew, 2014).

A regra final não cria novos requerimentos, nem modifica os já existentes, em vez disso clarifica como aplicar esses requerimentos a produtos combinados (Gross, 2013).

O conteúdo da regra final de requisitos de cGMP para produtos combinados será brevemente referido para melhor compreensão da sua extensão.

1. Âmbito	<ul style="list-style-type: none"> • Quais os requisitos de cGMP que se aplicam a produtos combinados • Estatutos legais
2. Definições	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositivo • Medicamento • cGMPOS
3. cGMP que se aplicam a produtos combinados	
4. Requisitos de cGMP para "single entity" ou "co-packaged combination products"	<ul style="list-style-type: none"> • Cumprimento dos requisitos • Produtos biológicos • HCTPs • Conflitos regulamentares

Figura 18- Conteúdo da regra final de requisitos de cGMP para produtos combinados (Adap. de FDA, 2013)

Após a apresentação do âmbito do documento, são apresentadas definições de termos usados na regulamentação.

Dispositivo médico	<ul style="list-style-type: none"> • Um dispositivo que é uma parte constituinte de um produto combinado no que diz respeito à regulamentação de sistemas de qualidade
Medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Um medicamento que é uma parte constituinte de um produto combinado é considerado produto final, aplicando-se cGMP para medicamentos
cGMPOS	<ul style="list-style-type: none"> • current Good Manufacturing Practice Operating System (cGMPOS) é o sistema operacional estabelecido que foi desenvolvido e implementado para cumprir os requisitos de cGMP para um produto combinado

Figura 19 - Definições de termos usados na regulamentação (Adap. de FDA, 2013)

O ponto seguinte lista os requisitos que se podem aplicar a um produto combinado, dependendo dos tipos de constituintes incluídos no produto combinado.

O cumprimento dos requisitos de cGMP para produtos combinados (*single entity* ou *co-packaged*) pode ser satisfeito de uma de duas formas (FDA, 2013).

(1)

- Um produtor pode demonstrar cumprimento de cada regulamentação aplicável por completo, i.e. toda a regulamentação de cGMP e do sistema de qualidade do medicamento, para um produto combinado constituído por um medicamento e um dispositivo

(2)

- Se o produto combinado é sujeito à regulamentação de cGMP e do sistema de qualidade, estes dois conjuntos de requisitos podem ser substituídos pelo cumprimento apenas de cGMP ou do sistema de qualidade do medicamento.

Figura 20 - Formas de cumprir os requisitos de cGMP para *single entity* e *co-packaged combination products* (Adap. de FDA, 2013)

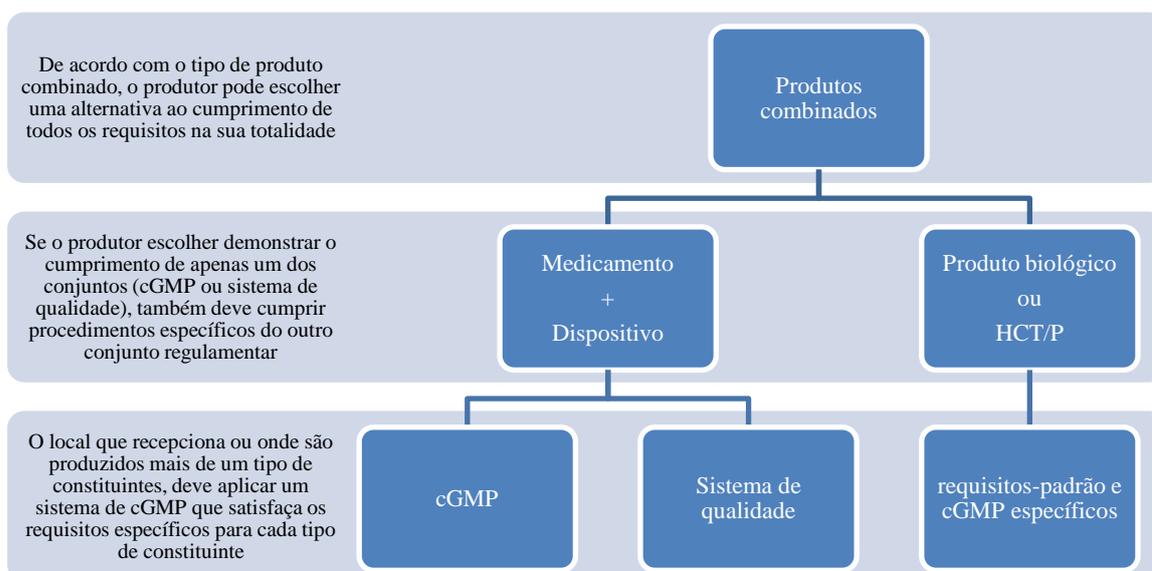


Figura 21 - Esquema da opção simplificada (híbrida) para cumprir os requisitos de cGMP (Adap. de FDA, 2013)

Finalmente, e, na eventualidade de ocorrer um conflito entre os requisitos de cGMP aplicáveis a um produto combinado, prevalece a regulação aplicável mais específica à parte constituinte em questão (FDA, 2013).

2.2.Regulamentação na União Europeia

O termo “produto combinado” é uma expressão amplamente usada, mas frequentemente de forma errada, por não haver uma definição clara de “produto combinado” na Europa, ao contrário do que acontece nos E.U.A. onde a FDA tem uma definição clara de produto combinado em CFR 3.2.(e). (Jeary, 2015)

O termo é aplicado mais frequentemente quando se trata de produtos que incluem um dispositivo e um produto medicinal. Esta designação não se aplica no mesmo formato, uma vez que, na Europa, este tipo de combinações são produtos que são regulamentados como dispositivos médicos ou medicamentos, e cuja classificação é determinada pelo modo de acção principal do produto como um todo (Jeary, 2015).

Dispositivo médico	Produto medicinal
<input type="checkbox"/> > 500.000 produtos (diferentes tamanhos, modelos, etc)	<input type="checkbox"/> Número limitado de produtos (~20.000)
<input type="checkbox"/> Desenvolvidos para desempenhar funções baseadas em qualidade, segurança e <i>performance</i>	<input type="checkbox"/> Desenvolvidos em ensaios clínicos com garantia de qualidade, segurança e eficácia
<input type="checkbox"/> Actua por meios físicos	<input type="checkbox"/> Actua por meios químicos e farmacológicos
<input type="checkbox"/> Tempo de vida do produto e período de recuperação do investimento curtos	<input type="checkbox"/> Tempo de vida do produto longo e período de recuperação do investimento extenso
<input type="checkbox"/> Nível de controlo corresponde ao grau de risco	<input type="checkbox"/> Biologicamente activo: geralmente eficaz quando absorvido pelo corpo humano
<input type="checkbox"/> Marca CE - autorização única e reconhecimento UE/EFTA	<input type="checkbox"/> O mesmo procedimento aplica-se a todos os produtos
<input type="checkbox"/> Abordagem regulamentar: proporcional	<input type="checkbox"/> Abordagem regulamentar: precautória e vinculativa

Figura 22 - Resumo das principais diferenças entre dispositivos médicos e produtos medicinais (Adap. de Jeary, 2015)

Em 2012, foi elaborada uma proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a dispositivos médicos. Esta actualização visa garantir o bom funcionamento do mercado interno, a protecção da saúde e segurança humana bem como proporcionar um processo regulamentar mais transparente (Maden & O’Sullivan, 2015; Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b).

De entre os numerosos conteúdos da revisão regulamentar, muitos deles são específicos para a indústria de dispositivos médicos, tais como a acreditação e certificação oficiais. Os dispositivos médicos de classe I não estão sujeitos a qualquer autorização prévia à colocação no mercado por uma autoridade reguladora, em vez disso, o produtor emite uma auto-declaração de conformidade. No caso dos dispositivos de médio e alto risco, o processo consiste na avaliação da conformidade que implica o envolvimento de um organismo terceiro independente, designado por “organismo notificado”, que avalia e verifica a conformidade do sistema de qualidade estabelecido, o processo de produção e o produto, de acordo com os requerimentos aplicáveis à respectiva classe de risco (Kutzleb, 2008; Maden & O’Sullivan, 2015; Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b).

Os organismos notificados são designados e monitorizados pelos Estados-Membros e actuam sob o controlo das autoridades nacionais, que têm a tarefa de emitir a certificação CE (Conformité Européenne). Os dispositivos que ostentam a marcação CE podem circular livremente nos Estados da UE/EFTA (European Free Trade Association) e na Turquia. A certificação CE é emitida após avaliação da documentação técnica, isto é, o processo de avaliação da conformidade (Jeary, 2015; Kutzleb, 2008; Maden & O’Sullivan, 2015; Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b).

A revisão regulamentar pretende colmatar lacunas e divergências significativas que se começam a verificar a nível da interpretação e aplicação, que vieram pôr em causa os principais objectivos da directiva, nomeadamente, a segurança dos dispositivos médicos e a sua livre circulação no mercado interno. Outras incertezas jurídicas incluem produtos fabricados utilizando tecidos ou células de origem humana não viáveis, ou os dispositivos implantáveis ou outros produtos invasivos para fins cosméticos (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b).

É importante instituir um quadro normativo robusto, transparente e sustentável, bem como o mesmo deve responder às necessidades da crescente inovação e apoiar a competitividade da indústria de dispositivos médicos. Um dos aspectos mais relevantes passa por facultar aos produtos inovadores um acesso ao mercado fácil e eficaz em termos de custos, em benefício dos doentes e dos profissionais de saúde (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b).

Na proposta regulamentar, algumas secções são mais focadas em produtos combinados, incluindo o termo “produto combinado” que tem sido usado há bastante tempo nos EUA e surge pela primeira vez na Europa. Adicionalmente, para intercalar estas alterações com a legislação relativa a produtos medicinais, a proposta regulamentar é focada na conformidade de produtos combinados que incluem um medicamento e um dispositivo, com a listagem de requisitos essenciais que legislam dispositivos médicos na Europa (Jeary, 2015; Maden & O’Sullivan, 2015).

Estes requisitos já são actualmente aplicados mas todas as instituições europeias concordam que o cumprimento destes não são verificados no âmbito do processo de autorização de produtos medicinais. A consequência prática para os produtores de medicamentos incluídos em seringas pré-cheias, é que estes terão que disponibilizar uma

demonstração clara da respectiva parte do produto combinado, através do cumprimento das secções aplicáveis na lista de requisitos essenciais. Isto representa um importante passo na crescente filosofia de produtos combinados, na Europa (Maden & O’Sullivan, 2015).

Em 2017, foi publicado o Regulamento (UE) 2017/745 de 5 de Abril de 2017, relativo a dispositivos médicos, que altera a Directiva 2001/82/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Directivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

A Directiva 90/385/CEE do Conselho e a Directiva 93/42/CEE do Conselho constituem o quadro normativo da União para dispositivos médicos (excepto dispositivos para diagnóstico *in vitro*). O Regulamento (UE) 2017/745 inclui uma revisão aprofundada dessas directivas que, conforme as considerações iniciais presentes neste regulamento, visa “estabelecer um quadro normativo robusto, transparente, previsível e sustentável para os dispositivos médicos, que garanta um elevado nível de segurança e saúde, dando ao mesmo tempo apoio à inovação.” (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

No Regulamento (UE) 2017/745 afirma-se o seguinte:

“Os produtos que combinam um medicamento ou uma substância medicamentosa com um dispositivo médico estão regulamentados ao abrigo do presente regulamento ou ao abrigo da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Os dois actos legislativos deverão assegurar uma interacção adequada entre si em termos de consultas durante a avaliação prévia à comercialização e de intercâmbio de informações no contexto das actividades de vigilância que envolvam esses produtos combinados. No tocante aos medicamentos que contêm um dispositivo médico, a observância dos requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no presente regulamento para a parte constituída pelo dispositivo deverá ser adequadamente avaliada no contexto da autorização de introdução no mercado dos referidos medicamentos.” (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

São igualmente reforçados elementos fundamentais como a supervisão dos organismos notificados, os procedimentos de avaliação da conformidade, as investigações e avaliações clínicas, a vigilância e a fiscalização do mercado, bem como se apresentam novas

disposições que garantam a transparência e rastreabilidade de dispositivos médicos, focadas na melhoria da saúde e segurança (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

No âmbito da classificação e avaliação da conformidade, os dispositivos são integrados nas classes I, IIa, IIb e III, atendendo à sua finalidade prevista e aos seus riscos intrínsecos, nomeadamente, de acordo com o grau de invasividade, a parte do corpo que é afectada pelo uso do dispositivo, a duração do contacto com o paciente e a classificação como activo ou inactivo (Kutzleb, 2008; Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

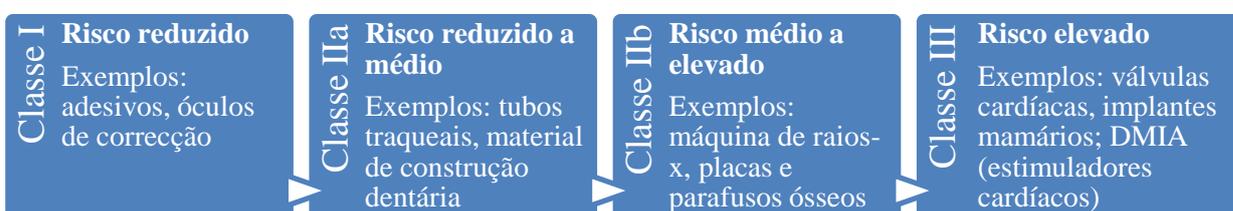


Figura 23 - Classificação de dispositivos médicos baseada no grau de risco pela EMA (Adap. de Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b)

Na Europa, a aprovação de produtos medicinais pode ser obtida através de um pedido a nível nacional para a autoridade competente do respectivo estado-membro, pelo procedimento de reconhecimento mútuo de certos estados-membros seguido de aprovação nacional, ou seja, o processo descentralizado ou através do processo centralizado que passa pelo parecer do *Committee for Human Medicinal Products* da EMA (Jeary, 2015).

A classificação do produto como dispositivo médico ou produto medicinal depende de factores como a apresentação do produto no mercado e as suas características, o uso pretendido do produto (definido pelo produtor) e o modo de acção principal. Está prevista a integração de um produto medicinal passível de actuar no corpo humano com acção auxiliar à do dispositivo médico. O mesmo se aplica a produtos derivados do sangue humano, classificados como dispositivos médicos de classe III. Em casos de dúvida onde, após tomar em consideração todas as suas características, um produto pode incluir-se na definição de “produto medicinal” e, assim, ter que cumprir as respectivas normas regulamentares. Esta cláusula é usada frequentemente em casos em que os dados científicos disponíveis não são suficientes para fornecer provas claras do modo de acção principal do produto. Nestes casos, o produto deve ser regulado como produto medicinal (Jeary, 2015; Kutzleb, 2008).

Ambos os tipos de produtos são regulados por estruturas regulamentares totalmente diferentes, incluindo o tipo de ensaios necessários, daí a importância de compreender como o produto “combinado” incorpora ambas as tecnologias, de forma a prever como o produto vai ser classificado e regulamentado, para garantir que nas fases iniciais de desenvolvimento se obtêm os dados apropriados para cumprir os requisitos regulamentares. A tarefa de diferenciar o modo de acção principal entre o de um dispositivo médico (acção física) e o de um produto medicinal tem-se tornado mais difícil, com cada vez mais produtos-fronteira que requerem aconselhamento da autoridade competente ou, se necessário, do grupo de classificação de produtos-fronteira. Este grupo é presidido pela Comissão Europeia e é composto por representantes de todos os estados-membros da UE/EFTA e outros *stakeholders*, onde cada produto é avaliado individualmente (Jeary, 2015; Kutzleb, 2008).

A responsabilidade de decidir, caso a caso, se um produto está ou não abrangido pelo Regulamento (UE) 2017/745 é atribuída aos Estados-Membros. De forma a assegurar a coerência das decisões de qualificação, especialmente no que diz respeito a casos-fronteira, a Comissão poderá requerer um parecer consultativo ao Grupo de Coordenação dos Dispositivos Médicos para determinar se este regulamento se aplica a certo produto (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2017).

Dada a complexidade de muitos dos produtos-fronteira e, tendo em conta o impacto que optar por um caminho regulamentar errado pode representar em termos de custos e tempo, é essencial que se considere a classificação dos produtos numa fase inicial do seu processo de desenvolvimento e, quando necessário, discutir os detalhes e as estratégias regulamentares com o organismo notificado ou autoridade competente (Jeary, 2015).

Objectivos

Os objectivos primários incluem a análise dos produtos combinados no âmbito do mercado farmacêutico no que diz respeito à legislação, aspectos técnico-científicos e económicos, num contexto empresarial. Dos mesmos faz parte integrante, a comparação das diferenças regionais que se observam entre os E.U.A. e a União Europeia, essencialmente em termos regulamentares, na autorização de produtos combinados.

Como objectivos secundários, pretende-se estabelecer a viabilidade da implementação industrial de produtos combinados na perspectiva industrial, ao abrigo de critérios tecnológicos, empresariais, regulamentares, económicos e epidemiológicos. Em igual medida, avaliar os pareceres favoráveis e desfavoráveis à instalação do factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, com vista à exploração de oportunidades e desafios deste segmento de produtos.

Por último, apresentar novas estratégias e propostas tecnológicas de viabilização do projecto industrial de fabrico de produtos combinados.

Materiais e Métodos

Do ponto de vista empresarial, pretende-se avaliar a viabilidade da implementação industrial de produtos combinados. Neste segmento, irá fazer-se uso de uma ferramenta de análise designada *Force Field Analysis*, desenvolvida por Kurt Lewin. O principal objectivo desta ferramenta é elaborar uma análise minuciosa dos pareceres favoráveis e desfavoráveis sobre um determinado evento/factor de mudança.

A elaboração dos pontos/argumentos tem como base uma análise descritiva e sistemática fundamentada em 18 estudos de diversas categorias, nomeadamente, três de carácter legislativo, oito sobre assuntos regulamentares, três económicos (de uma perspectiva empresarial), um de âmbito empresarial com carácter técnico, dois financeiros e um de opinião científica sobre a actualidade. Esta análise possui uma natureza retrospectiva quanto à colheita de dados e prospectiva no que diz respeito à estratégia e resultados obtidos.

A ideia por detrás da ferramenta é que as situações são mantidas por um equilíbrio entre forças que impulsionam a mudança (pareceres favoráveis) e outras que resistem e se opõem à mudança (pareceres desfavoráveis). Para que a mudança ocorra, as forças a favor da mudança poderão ter que ser reforçadas ou as forças contra a mudança, enfraquecidas, pelo que remanesce posteriormente um intuito de propostas sobre as mesmas. A utilidade da ferramenta reside na tomada de decisões, ao analisar as forças a favor e contra a mudança, bem como projectar novas estratégias e comunicar as motivações/justificações por detrás da decisão.

Assim, serão apresentadas propostas para solucionar alguns aspectos que possam constituir obstáculos à implementação industrial de produtos combinados. A análise será realizada de uma perspectiva empresarial, com o objectivo de avaliar a implementação desta mudança mas também das alterações que se podem realizar para que a mudança seja feita de forma harmoniosa.

A construção da ferramenta passa por descrever o objectivo ou o evento de mudança. De seguida, identificar as forças a favor e contra a mudança, que serão inócuas face à natureza e face ao número, devendo circunstanciar-se a serem específicas e a análise o mais fundamentada e detalhada possível.

Os pontos serão agrupados de acordo com a sua tipologia, nomeadamente, se se incluem no âmbito regulamentar, fabril/tecnológico, empresarial, epidemiológico/farmacológico ou económico. Depois de identificados, cada tópico será então classificado com uma pontuação ou *score* entre 1 e 4, de acordo com o grau de influência ou impacto que cada possui, face à mudança. Finalmente, o *score* de cada conjunto de forças (as favoráveis e as desfavoráveis à mudança) é somado, obtendo-se dois totais que sustentam uma decisão.

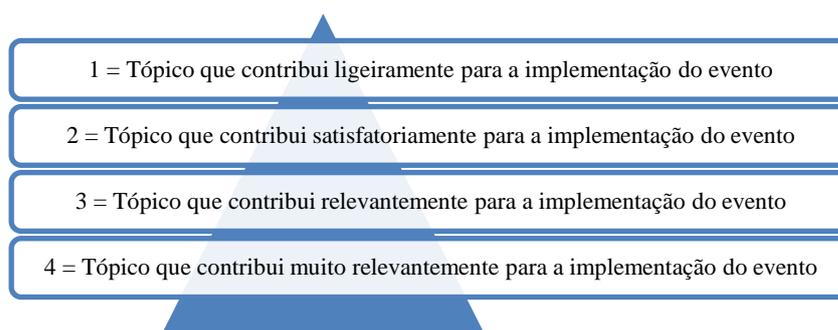


Figura 24 – Descrição de cada *score* quanto à influência de cada força na implementação do evento

De acordo com o *score* obtido, os pontos são mais ou menos prioritários, sendo que pontos com *score* 3 ou 4 são mais críticos, pelo que o nível de intervenção será certamente maior do que para pontos classificados com o *score* de 1 ou 2. A atribuição da pontuação é feita com base no maior ou menor suporte técnico e científico que cada um dos tópicos possui.

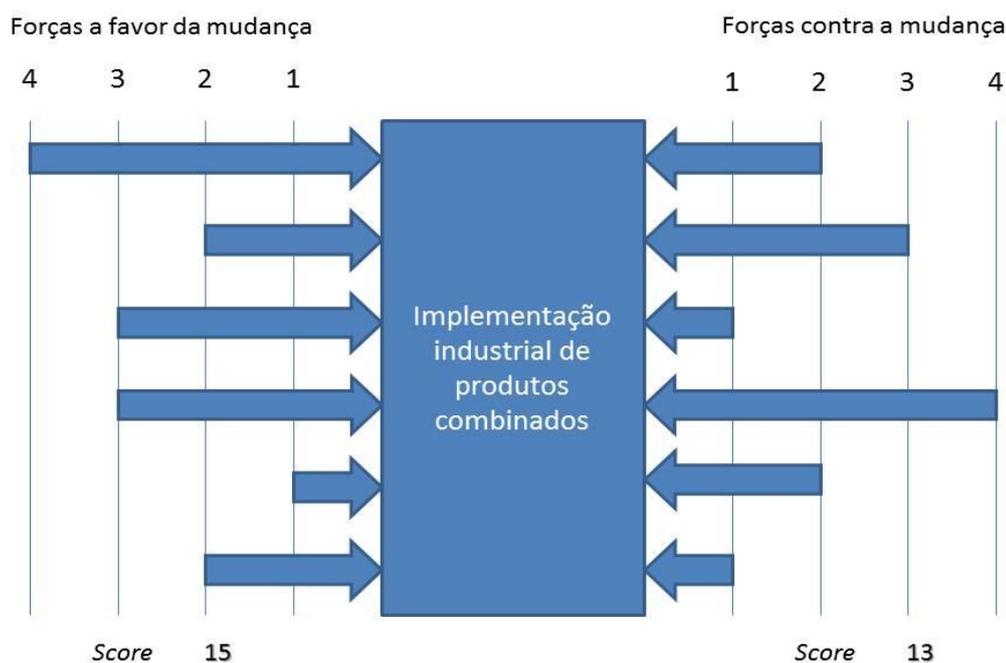


Figura 25 - Representação da matriz final da ferramenta *Force Field Analysis*

De entre os factores que contribuem para a pontuação das forças (*score*) considera-se as alterações necessárias para levar a cabo a mudança do evento/factor de mudança sob análise, nomeadamente o tipo de recursos, a respectiva dificuldade e a quantidade de factores envolvidos para tornar as referidas alterações efectivas, bem como a possibilidade de solucionar forças contra a mudança, isto é, reduzir a sua influência e, ainda o impacto que cada tópico tem na dinâmica da empresa.

Depois de concluída a ferramenta, pode ser aplicada de duas formas: decidir avançar ou não para a mudança e limitar as forças que se opõem. Desta forma, poder-se-á deduzir a melhor forma de assegurar a realização favorável do evento de mudança.

Resultados

A análise do factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados” através da ferramenta *Force Field Analysis*, é previamente exposta descritivamente por uma tabela, onde constam os pontos que contribuem para o evento estudado. Os referidos pontos ou forças são, também, classificados de acordo com a sua tipologia e pontuados num *score*.

R	Forças Regulamentares
F	Forças Fabris / Tecnológicas
EM	Forças Empresariais
EP	Forças Epidemiológicas / Farmacológicas
EC	Forças económicas

Figura 26 – Tipologias segundo as quais as forças são agrupadas e respectivas siglas utilizadas

Tipo de forças	Forças a Favor da Mudança	Score
R	Disponibilidade de consulta das autoridades competentes para esclarecimentos atendendo à complexidade dos produtos em causa. Foi atribuída a pontuação de 1 porque nos E.U.A., o responsável pelo pedido de designação do produto tem a oportunidade de influenciar a designação através de <i>follow up</i> com o OCP, o que reduz o risco de classificação errónea do produto (Burrill et al., 2016; Kramer, 2005b; Kutzleb, 2008).	1
R	Disponibilidade do procedimento centralizado impõe que o produto combinado fique com possibilidade de entrada em múltiplas geografias simultaneamente. Foi atribuída a pontuação de 1 porque uma AIM obtida através do procedimento centralizado permite ao titular da mesma, a comercialização do produto em toda a União Europeia (EMA, 2017; Kutzleb, 2008).	1
R	Não existe um tipo de autorização especial para produtos combinados nos E.U.A.; os produtos são autorizados como medicinais, biológicos e dispositivos médicos. Foi atribuída a pontuação de 2 porque o pedido de autorização de um produto combinado está sujeito aos mesmos requisitos de um normal medicamento (Kutzleb, 2008; Siew, 2014).	2
R	A classificação do produto e a respectiva regulamentação é definida com base no PMOA e na designação do produto. Foi atribuída a pontuação de 3 porque uma vez definida a PMOA e a designação do produto, o caminho regulamentar é clarificado, o que constitui um ponto crítico no processo de aprovação (Burrill et al., 2016; Jeary, 2015; Sapsford et al., 2012; Siew, 2014).	3
R	Possibilidade de submeter pedidos de autorização separados para as partes constituintes, a nível da FDA. Foi atribuída a pontuação de 1 por daqui se poder obter benefícios regulamentares (Kramer, 2005b; Kutzleb, 2008; Siew, 2014).	1
R	Há necessidade e exigência equitativa de cumprimento das cGMP contudo moduladas ao fabrico deste produto específico. Foi atribuída a pontuação de 1 porque esta flexibilidade permite facilitar a aplicação das cGMP (FDA, 2013; Gross, 2013; Kutzleb, 2008; Maden & O’Sullivan, 2015; Siew, 2014).	1

Tipo de forças	Forças a Favor da Mudança	Score
R + F	<p>O uso das <i>guidelines</i> aplicáveis ou das normas para descrever a produção, os controlos analíticos, a segurança e testes clínicos do produto permitem garantir o desenvolvimento apropriado do produto e representa o pré-requisito para um pedido de autorização bem sucedido para o produto combinado como medicamento, biológico ou dispositivo.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 1 porque a informação disponibilizada permite identificar e prever as tarefas necessárias, facilitando a gestão do processo de desenvolvimento que visa concretizar a AIM do produto. Nos E.U.A., a legislação mais relevante para medicamentos, biológicos e dispositivos encontra-se em documentos como <i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i> e <i>Public Health and Welfare Service Act</i>; a nível europeu, tem-se o regulamento 726/2004 (CE) e directiva 2003/63/CE, relativos a produtos combinados autorizados como medicinais ou como biológicos e o regulamento (UE) 2017/745 e a directiva 2007/47/CE, referentes a produtos combinados autorizados como dispositivos médicos (Kutzleb, 2008).</p>	1
EM	<p>Criação de <i>portfolio</i> diversificado, na perspectiva de desenvolvimento de negócio.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 2 porque novos produtos inovadores contribuem para a reputação da empresa (Gopalaswamy & Gopalaswamy, 2008; PharmaVoice, 2016; Shmulewitz & Langer, 2006).</p>	2
EM + R	<p>Atendendo ao <i>target</i> terapêutico-patológico, tendencialmente posicionado para terapêuticas órfãs ou restritivas poderá conduzir a benefícios regulamentares, económicos e de propriedade intelectual.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 3 porque os benefícios regulamentares constituem uma vantagem competitiva (e.g. período de exclusividade adicional) (Gopalaswamy & Gopalaswamy, 2008; PharmaVoice, 2016; Siew, 2014).</p>	3
EP	<p>Os produtos combinados constituem uma nova oportunidade de mercado atractiva para as empresas por se verificar um aumento significativo na incidência de doenças crónicas como a diabetes.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 1 porque o investimento em produtos combinados para doenças crónicas beneficia a crescente população afectada bem como apresenta uma oportunidade de negócio para a empresa. Outro exemplo são as imunoterapias no contexto oncológico (PharmaVoice, 2016).</p>	1
EP	<p>Os produtos combinados têm potencial de aumentar a segurança e/ou eficácia do produto em relação ao uso de cada componente em isolado.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 2 porque a combinação de produtos médicos inclui uma melhoria da segurança e eficácia ou a criação de novas oportunidades terapêuticas (Kutzleb, 2008; PharmaVoice, 2016; Phillips-medisize Corporation, 2010; Siew, 2014).</p>	2
EP	<p>Seguimento de tendência terapêutica (no sentido de medicina e farmacologia personalizada/dirigida) conduz ao desenvolvimento de produtos combinados.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 2 porque produtos inovadores contribuem para o progresso das ciências médicas (Kutzleb, 2008; PharmaVoice, 2016).</p>	2
EC	<p>Os produtos combinados actualmente no mercado já provaram ser lucrativos.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 3 porque o modelo tradicional de produtos farmacêuticos está a converter-se numa tendência crescente de auferir proveito da tecnologia na combinação de produtos (Phillips-medisize Corporation, 2010; Shmulewitz & Langer, 2006). Refira-se, a título de exemplo, o medicamento actualmente mais vendido a nível mundial, Humira® (Adalimumab), um anticorpo monoclonal usado no tratamento de artrite reumatóide e outras afecções inflamatórias, com uma receita líquida de mais de 16.000 milhões de dólares em 2016 (AbbVie, 2017; Gibney, 2017).</p>	3
EC + EM	<p>O mercado global para produtos combinados está a crescer.</p> <p>Foi atribuída a pontuação de 4 porque os produtos combinados constituem uma oportunidade de negócio e de crescimento, o que resulta no aumento das receitas e lucros da empresa. O mercado global para produtos combinados, em 2012, atingiu os 103,9 mil milhões de dólares em receitas; em 2010, a venda de seringas pré-cheias ultrapassou 2.000 milhões de unidades (mais do dobro das vendas no ano de 2005) (Burrill et al., 2016; Gopalaswamy & Gopalaswamy, 2008; Lee, 2012; Phillips-medisize Corporation, 2010).</p>	4
Total		27

Figura 27 – Forças a favor do factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, classificação de acordo com a sua tipologia e respectiva pontuação ou *score*

Tipo de forças	Forças Contra a Mudança	Score
R	O presente quadro normativo e regulamentar ainda carece de alguma transparência e solidez para colmatar necessidades provenientes da crescente inovação. Foi atribuída a pontuação de 2 porque ainda são necessários ajustes à regulamentação face à inovação tecnológica (que origina produtos combinados cada vez mais diversificados e complexos) de forma a facilitar o acesso de produtos inovadores ao mercado (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012b; PharmaVoice, 2016).	2
R	Na medida em que os produtos combinados se estruturam sob diversas formulações/preparações farmacêuticas e equipamentos/dispositivos médicos, o grau de exigência das <i>guidelines</i> terá de ser superior. Foi atribuída a pontuação de 2 porque há necessidade do cumprimento adicional de <i>guidelines</i> para garantir o desenvolvimento apropriado do produto combinado (Kutzleb, 2008).	2
R	Dificuldade na determinação do PMOA e na designação do produto. Foi atribuída a pontuação de 3 porque em alguns casos o modo de acção principal do produto pode não ser claro (e.g. produtos que possuam mais do que um modo de acção) e a sua determinação é a base para a designação do produto que, por sua vez, indica qual o caminho regulamentar adequado (Kutzleb, 2008; Siew, 2014).	3
R	Limitado número de <i>guidelines</i> que interpretam especificamente as provisões legais de produtos combinados. Foi atribuída a pontuação de 1 porque é escasso o número de <i>guidelines</i> publicadas exclusivamente para produtos combinados e, por conseguinte, os requisitos para a sua autorização são maioritariamente baseados em documentos direccionados a medicamentos e dispositivos médicos (Kutzleb, 2008).	1
R	No documento redigido pela FDA relativo a cGMP reconhece-se que na regulamentação existe sobreposição de requisitos das GMP e de sistemas de qualidade. Foi atribuída a pontuação de 2 porque cada conjunto regulamentar é diferente e implica um ajuste de acordo com o tipo de produto para o qual é desenvolvido (FDA, 2013).	2
R	Possível sobreposição / dificuldade em identificar as GMP e sistemas de qualidade aplicáveis a determinado produto e respectivas partes constituintes. Foi atribuída a pontuação de 2 porque ocorrem casos-fronteira em que a aplicação das GMP e sistemas de qualidade suscitam dúvidas (FDA, 2013; Phillips-medisize Corporation, 2010).	2
F + EC	Necessidade de desmultiplicação das instalações fabris conduz ao incremento das despesas de produção. Foi atribuída a pontuação de 4 porque após o planeamento fabril do produto, se verificou que há uma necessidade de um fabrico segmentado e distinto dos constituintes do produto combinado, com a adaptação do respectivo sistema de qualidade (Jacobs & Signore, 2016).	4
F + EP	O produtor deve estar ciente de que alterações na produção dos componentes ou na composição do produto podem afectar a segurança e eficácia do produto combinado como um todo. Foi atribuída a pontuação de 2 porque a referida alteração pode inviabilizar dados pré-clínicos e clínicos obtidos previamente bem como outros parâmetros de qualidade e eficácia (Kutzleb, 2008; Lee, 2012).	2
EM	O desenvolvimento e adaptação ao novo processo de produção requer recursos humanos, tempo e <i>know-how</i> adicionais. Foi atribuída a pontuação de 4 porque os produtores que estão habituados a lidar apenas com medicamentos ou dispositivos podem ter que alargar a sua especialidade técnica interna e considerar parcerias para antecipar e lidar com questões que possam surgir (Gopaldaswamy & Gopaldaswamy, 2008; Phillips-medisize Corporation, 2010; Siew, 2014; Welch, 2016).	4
EP	As propriedades físico-químicas dos componentes devem ser estáveis e resistentes a qualquer interacção, tanto no armazenamento como administração, no que diz respeito a manter a qualidade do produto. Foi atribuída a pontuação de 1 porque os aspectos técnicos e científicos do <i>design</i> e desenvolvimento do produto combinado, nomeadamente em termos da estabilidade e conservação do produto como um todo, pode diferir da estabilidade dos componentes isolados (e.g. potenciais interacções) (Kutzleb, 2008; Lee, 2012).	1
EC	Adequação dos custos de produção aos custos clínicos, havendo espaço a um adequado ROI (<i>Return On Investment</i>). Foi atribuída a pontuação de 2 porque o processo de desenvolvimento do produto e os recursos associados devem ser geridos de forma apropriada a todos os níveis, de forma a conduzir o lançamento de produtos combinados a um elevado retorno do investimento (Gopaldaswamy & Gopaldaswamy, 2008).	2
	Total	25

Figura 28 - Forças contra o factor de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, classificação de acordo com a sua tipologia e respectiva pontuação ou *score*

Forças a favor da mudança

Forças contra a mudança

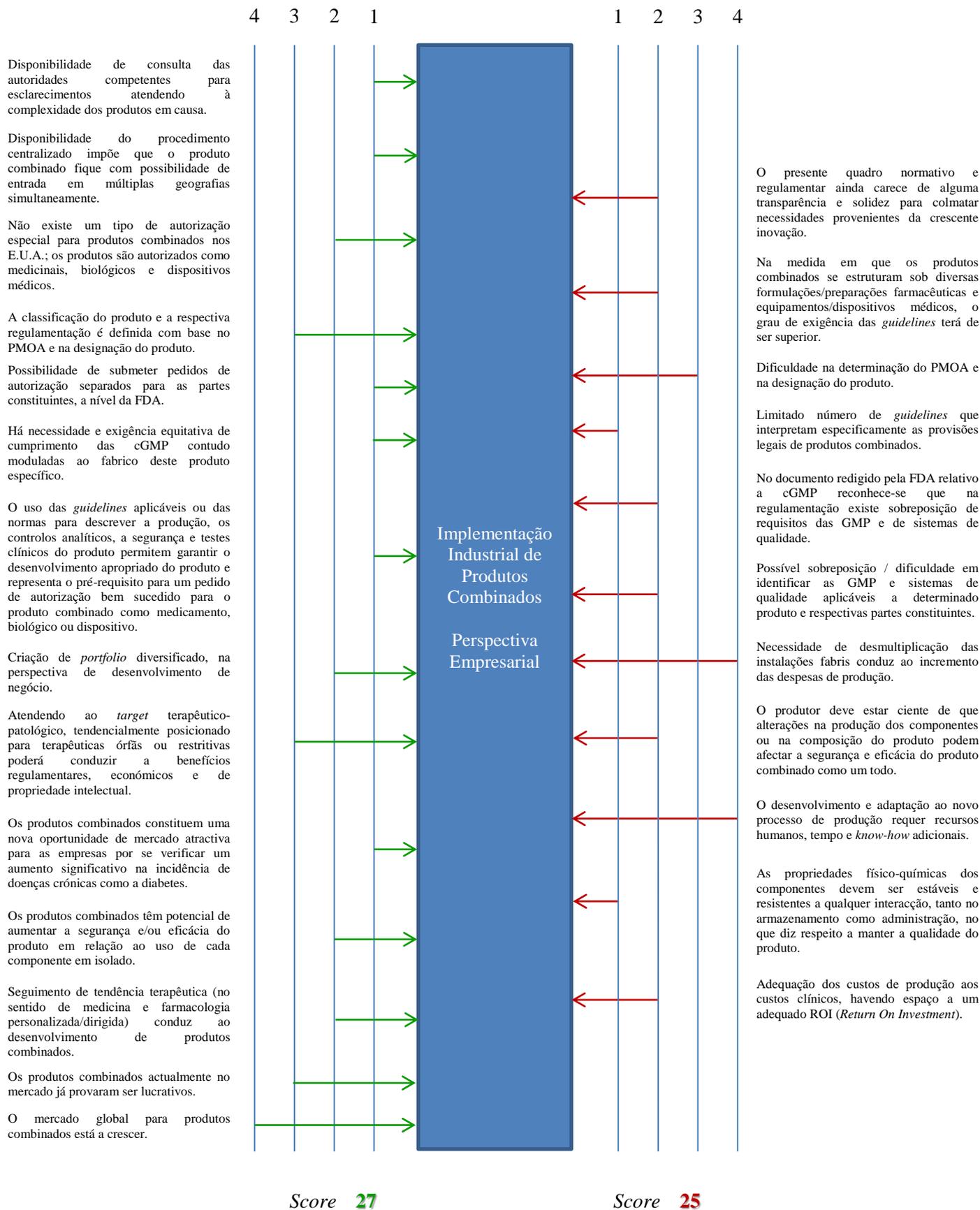


Figura 29 – Matriz de análise do evento de mudança “Implementação Industrial de Produtos Combinados”, de uma perspectiva empresarial

Conclusão

A autorização de produtos combinados é baseada em diferente legislação, disposições regulamentares e *guidelines* que podem resultar na regulamentação díspar de um mesmo produto na União Europeia e nos E.U.A., o que faz com que o desenvolvimento paralelo de tal produto nestas duas regiões seja uma tarefa desafiante. No entanto, a comunicação com as entidades regulamentares no decorrer do processo regulamentar permite evitar atrasos e alcançar um *outcome* favorável.

Apesar dos desafios regulamentares, do desenvolvimento do produto, de qualidade, clínicos, serem bastante pertinentes e penetrantes para produtos combinados, também os respectivos benefícios são muito significativos.

Qualquer combinação de produtos médicos inclui uma melhoria da segurança, eficácia ou a criação de novas oportunidades terapêuticas. O benefício do conceito de produto combinado (medicamento/dispositivo) é baseado na combinação das propriedades farmacêuticas com os meios físico-químicos e vice-versa, com vista a alcançar o objectivo terapêutico. Isto é conseguido através de *drug delivery systems* que actuam em alvos específicos para melhorar o perfil de efeitos indesejados e a adesão à terapêutica.

Na perspectiva da indústria, os produtos combinados constituem uma oportunidade única de crescimento substancial. A concretização desta oportunidade passa pela implementação fabril de produtos combinados, cuja possibilidade foi estudada através da ferramenta *force field analysis*, que permite analisar as forças a favor e contra a mudança de um determinado evento.

Após identificar o evento de mudança a estudar, “implementação industrial de produtos combinados”, obteve-se 14 forças a favor da mudança com um *score* total de 27, das quais, em termos de ponderação/importância, contemplam: seis forças com *score* 1, quatro com *score* 2, três com *score* 3 e uma com *score* 4; Quanto às 11 forças contra a mudança, totalizando um *score* de 25, na medida da ponderação, duas classificam-se com um *score* de 1, seis com *score* 2, uma com *score* 3 e duas com *score* 4.

De uma forma geral, os pontos sob análise tendem para um parecer favorável do evento em estudo, uma vez que as forças a favor da mudança são mais preponderantes tendo em conta o número e a classificação atribuída.

Adicionalmente, algumas forças a favor poderiam ser reforçadas bem como algumas das forças que se opõem à mudança poderiam ser enfraquecidas para potenciar o sucesso da implementação industrial de produtos combinados.

A criação antecipada de estratégias regulamentares e fabris permite à empresa usufruir dos aspectos favoráveis da implementação fabril de produtos combinados, nomeadamente, a disponibilidade de consulta das autoridades competentes para esclarecimentos ao nível regulamentar e o incremento do nível de envolvimento das mesmas desde as etapas preliminares de avaliação do produto e suas condições, permitiria evitar atrasos no processo de autorização do produto, conhecer o enquadramento legislativo de forma a obter benefícios regulamentares e vantagens competitivas para a empresa, desenvolver um plano que permita uma gestão apropriada a todos os níveis, de forma a reduzir riscos e proporcionar um lançamento de produtos combinados que resulte num elevado retorno sobre o investimento.

O impacto dos aspectos que se opõem à implementação fabril de produtos combinados pode ser reduzido através da actuação por parte da empresa, tal como o estabelecimento de novas formas de parcerias. A empresa pode optar por gastar menos em I&D, formar parcerias com centros de investigação e realizar aquisições de produtos para completar o seu *pipeline*.

Esta estratégia permite às empresas colmatar desafios técnico-científicos, reduzir custos e acelerar o desenvolvimento de produtos através da aquisição de produtos. As empresas contratadas para realizar a produção industrial assumem os potenciais desafios regulamentares (como a implementação de GMP), havendo ainda lugar à redução de custos em equipamentos e instalações.

A análise realizada indica que a implementação industrial de produtos combinados pode ser uma estratégia que permite responder às novas tendências comerciais e constitui um claro potencial de crescimento e um importante benefício financeiro do ponto de vista empresarial.

Bibliografia

AbbVie. (2017). *AbbVie Reports Full-Year and Fourth-Quarter 2016 Financial Results*.

Retrieved from <https://news.abbvie.com/news/abbvie-reports-full-year-and-fourth-quarter-2016-financial-results.htm>

BCC Research. (2015). *Report Overview: Global Markets for Drug-Device Combinations*.

Burrill, J., Giri, K., Pearce, T., Teplitzky, B., Vogen, B., & Young, L. (2016). *Combination Products: Development, Regulation & Key Technologies*.

Deloitte. (2015). 2016 Global life sciences outlook Moving forward with cautious optimism, 1–28.

EC-DGEI. (2012). MEDICAL DEVICES : Guidance document, 1–22.

EFPIA. (2013). The Pharmaceutical Industry in Figures.

EMA. (2007). *Innovative Drug Development Approaches*.

EMA. (2017). Visão geral das principais responsabilidades da EMA, 44(0), 1–14.

FDA. Federal Register - Rules and Regulations (2005).

FDA. Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products, 78Federal Register 4307–4323 (2013).

Gibney, M. (2017). Humira. Retrieved from <http://www.fiercepharma.com/special-report/1-humira>

Gopaldaswamy, S., & Gopaldaswamy, V. (2008). Combination Products: Regulatory Challenges and Successful Product Development. In 2008 Taylor & Francis (Ed.), (p. 264). Retrieved from <https://www.crcpress.com/Combination-Products-Regulatory-Challenges-and-Successful-Product-Development/Gopaldaswamy-Gopaldaswamy/p/book/9781420064469#googlePreviewContainer>

Gross, M. (2013). US FDA issues final rule for combination product quality systems, 4–6. Retrieved from [http://www.ondrugdelivery.com/publications/Prefilled Syringes Feb 2013/Chimera.pdf](http://www.ondrugdelivery.com/publications/Prefilled%20Syringes%20Feb%202013/Chimera.pdf)

INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto Estatuto do Medicamento (2006).

Jacobs, T., & Signore, A. A. (2016). Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities (second edi, p. 536). Retrieved from https://books.google.pt/books?id=y8HBDAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true

Jeary, T. (2015). A European perspective and guide to key regulatory considerations for combination products. *Regulatory Rapporteur*, 12(6), 5–9.

Kramer, M. D. (2005a). Combination products: Challenges and progress. *Regulatory Affairs Focus*, 30–35.

Kramer, M. D. (2005b). FDA's office of combination products: rules, progress & challenges.

Kramer, M. D. (2012). Challenges in Combination Product Regulation, 1–4.

Kutzleb, C. (2008). *Comparison of the Regulatory Environment to Authorise so-called Combination Products Consisting of a Drug and a Medical Device in the US and the EU*.

Lee, K. (2012). Combination Products : A Regulatory Perspective.

Maden, A., & O'Sullivan, K. (2015). The Evolving & Challenging Regulatory Landscape for Combination Products, 22–24.

O'Shea, S. (2008). Working Through the US Rules for Combination Products. *RAJ Pharma*, (October), 651–656.

Parlamento Europeu, & Conselho da União Europeia. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (2012).

Parlamento Europeu, & Conselho da União Europeia. (2012b). Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos dispositivos médicos.

Parlamento Europeu, & Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) 2017/745 (2017). *Jornal Oficial da União Europeia*.

PharmaVoice. (2016). Trending 2017 : Combination Products.

Phillips-medisize Corporation. (2010). Pharmaceutical Companies : Outsourcing Combination Product Manufacturing.

Sapsford, K. E., Lauritsen, K., & Tyner, K. M. (2012). Current perspectives on the US FDA regulatory framework for intelligent drug-delivery systems. *Therapeutic Delivery*, 3(12), 1383–1394.

Shmulewitz, A., & Langer, R. (2006). The ascendance of combination products. *Nature Biotechnology*, 24(277–280).

Siew, A. (2014). Navigating the Regulatory Landscape of Combination Products. *Pharmaceutical Technology*, 38(4), 20–22.

Wechsler, J. (2014). Combination Products Challenge Biopharma Manufacturers.

Welch, B. (2016). Device Development for Pharmaceutical & Biologic Combination Products.