



REPÚBLICA  
PORTUGUESA

GABINETE DO MINISTRO DA SAÚDE

Exmo. Senhor  
Eng.º Nuno Araújo  
Chefe do Gabinete de Sua Excelência  
o Secretário de Estado dos Assuntos  
Parlamentares  
Palácio de São Bento (A.R.)  
1249-068 Lisboa

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
Ofício n.º 3732	18/12/2017	N.º: ENT.: 19685/2017 PROC. N.º: 10/2017	19/12/2017

**Assunto: Pergunta n.º 524/XIII/3.ª, de 18 de dezembro de 2017 apresentada pelo Grupo Parlamentar do CDS-PP - Laboratório Militar no tratamento industrial do plasma.**

Encarrega-me o Sr. Ministro da Saúde, consultada a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., de informar o seguinte:

O Despacho conjunto 1249/2017 do Ministério da Saúde e Ministério da Defesa Nacional, de 23 Janeiro, instituiu o Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento.

O referido Despacho conjunto solicitava respostas concretas aos 3 pontos seguintes:

- a) Determinar as condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos para o eventual tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma;
- b) Identificar os medicamentos que podem ser produzidos pelo Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e ou por serem utilizados em quantidades reduzidas, determinando os mecanismos de articulação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde;
- c) Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas.

1



O relatório do Grupo de Trabalho foi objeto de apresentação no dia 17 de maio de 2017 no Ministério da Defesa Nacional contando com a presença dos Senhores Ministros da Saúde e da Defesa Nacional. (vide anexo)

Foram analisados diversos parâmetros no sentido de determinar as condições técnico científicas do Laboratório Militar para o tratamento do plasma, com vista à produção de medicamentos, assim como o método de fracionamento, o volume, o investimento e rentabilidade da sua implementação.

Verificou-se que é um processo complexo e de elevada exigência tecnológica e científica, com um prazo de implementação nunca inferior a 8 anos para a fase de produção, com a construção de uma fábrica, exigindo um parceiro estratégico que possibilite uma transferência tecnológica que obviasse a vultuosos e demorados investimentos em Investigação e Desenvolvimento. Para o processo de fracionamento equacionou-se que a melhor solução seria o método de Cohn, por ser o mais utilizado (e com resultados mais consolidados) na indústria farmacêutica mundial.

Relativamente às questões de rentabilidade da solução, abordada de forma sumária, foram equacionadas três opções relativamente a volumes de fracionamento, sendo a primeira de 80.000L/ano, a segunda de 166.000L/ano e a terceira de 200.000L/ano, para a produção de quatro medicamentos (imunoglobulina, albumina, fator VIII e fator IX), estimando-se o investimento na ordem dos 360 milhões de euros, faseado em oito anos, com custos operacionais de cerca de 20 milhões de euros/ano, prevendo-se para a amortização do projeto, no caso de serem fracionados 200.000L, cerca de oito anos. Estes dados devem ser encarados como indicativos, e necessitando de confirmação por parte de especialistas, visto, nesta fase, não ter sido possível uma análise financeira fundamentada.

Salienta-se que o mercado nacional tem um volume atual estimado de obtenção de matéria-prima de 80.000L/ano; o que implica a implementação de um programa de plasmaférese, com custos muito significativos e que não foram contabilizados no presente estudo, tendo em vista a obtenção de uma maior quantidade de plasma, sendo ainda eventualmente necessário a aquisição de quantidades adicionais no mercado internacional, o que obrigará a alterações na legislação portuguesa.

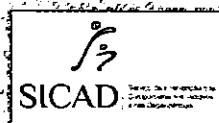
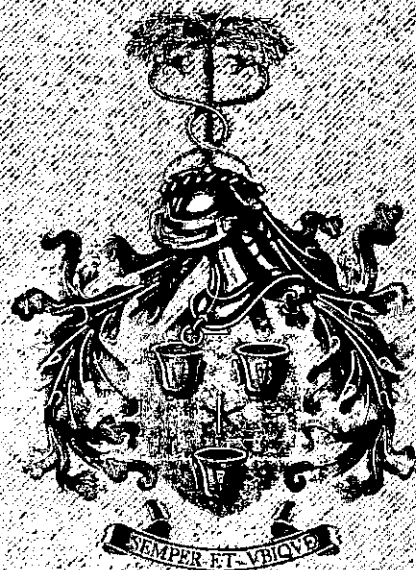
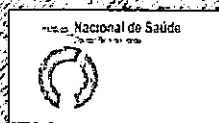
Com os melhores cumprimentos,

A Chefe do Gabinete

(Paula Maia Fernandes)



# MINISTÉRIO DA DEFESA NACIONAL E MINISTÉRIO DA SAÚDE



## GRUPO DE TRABALHO INTERMINISTERIAL DA DEFESA E SAÚDE PARA A ÁREA DO SANGUE E DO MEDICAMENTO

(DESPACHO 1249/2017, MINISTÉRIO DE DEFESA NACIONAL E DA SAÚDE)

Lisboa, 3 de maio de 2017

**GRUPO DE TRABALHO INTERMINISTERIAL  
PARA A ÁREA DO SANGUE E DO MEDICAMENTO  
(Despacho 1249/2017, Ministros da Defesa Nacional e da Saúde)**

**RELATÓRIO**

*Página Intencionalmente em Branco*

**GRUPO DE TRABALHO INTERMINISTERIAL  
PARA A ÁREA DO SANGUE E DO MEDICAMENTO**

Major-General Marco António Mendes Paulino Serronha (Exército - Coordenador)

Professor Helder Dias Mota Filipe (INFARMED - Coordenador)

Tenente-Coronel Joaquim Manuel de Mira Branquinho (Exército)

Tenente-Coronel Mário Jorge Batista Duarte Pereira (Exército)

Major Paulo Fernando Coelho da Cruz (Laboratório Militar)

Capitão Francisco Alexandre Correia Sampaio (Laboratório Militar)

Dr.<sup>a</sup> Maria Gracinda Gaspar Sousa (IPST)

Dr. Carlos Manuel Barra Falcão (IPST)

Dr. Ângelo Ferreira da Silva (INFARMED)

Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça Gregório de Freitas (DGS)

Dr. João Castel-Branco Goulão (SICAD)

Dr.<sup>a</sup> Maria Helena Nogueira Freire Cortes Martins (INSA)

Dr. Artur Trindade Mimoso (SPMS)

Participaram ainda nos trabalhos:

Coronel Margarida de Sá Figueiredo, Diretora do Laboratório Militar

Capitão Sara Ferreira Santos Batalha, do Laboratório Militar

Dr.<sup>a</sup> Marta Isabel Raposo Marques Marcelino, do INFARMED

Dr. Luís Miguel Meirinhos Cruz Cardoso Soares, do INFARMED

Dr. Vítor Manuel Conceição Marques, do IPST

Dr. José Alexandre Diniz, da DGS

Dr. Jorge Amaral Tavares, da DGS

Dr.<sup>a</sup> Carla Patrícia Marques de Andrade Pissarra, do SICAD

Dr.<sup>a</sup> Maria Laura Leitão Ferreira Raposo, dos SPMS

Dr.<sup>a</sup> Maria Inês Cruz, dos SPMS

Dr.<sup>a</sup> Joana Silva Candeias, dos SPMS

Dr.<sup>a</sup> Sandra Mansinho, dos SPMS

Lisboa 2017

## Índice

Sumário Executivo .....	viii
Introdução.....	11
1. Objetivo Geral N.º 1 - Determinar as condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar para o eventual tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma.....	14
1.1. Considerações de âmbito geral .....	14
1.2. Análise de mercado dos derivados do plasma .....	16
1.3. Modelos e métodos de produção de medicamentos e de fracionamento do plasma .....	17
1.4. Métodos de fracionamento do plasma .....	21
1.5. Infraestruturas para fracionamento de plasma .....	23
1.6. Análise de rentabilidade .....	27
1.7. Cronograma para a implementação da Unidade de Produção .....	30
1.8. Condições técnico-científicas do Laboratório Militar .....	31
1.9. Modelo organizacional do Laboratório Militar .....	32
1.10. Síntese conclusiva .....	32
2. Objetivo Geral N.º 2 - Identificar os medicamentos que podem ser produzidos pelo Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e/ou por serem utilizados em quantidades reduzidas, determinando os mecanismos de articulação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde.....	35
2.1. Considerações de âmbito geral .....	35
2.2. Análise .....	36
2.3. Síntese conclusiva.....	39
3. Objetivo Geral N.º 3 - Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas.....	41
3.1. Enquadramento .....	41
3.2. Conceito .....	42
3.3. Objetivo .....	42
3.4. Âmbito .....	43
3.5. Composição e Quantificação .....	43

3.6. Gestão .....	43
3.7. Enquadramento Legal.....	44
3.8. Recursos, investimentos e custos operacionais .....	44
3.9. Consumo e reposição da REM .....	45
3.10. Síntese Conclusiva .....	45
4. Conclusões.....	46
5. Recomendações .....	49
Bibliografia.....	50
Anexo 1A — Análise do Mercado Internacional.....	54
Anexo 1B — Análise do Mercado Nacional.....	60
Anexo 1C — Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma.....	63
Anexo 1D — Modelos de Processos de Fracionamento de Plasma.....	72
Anexo 1E — Cadeia de Custódia .....	91
Anexo 2 A — Fabrico de Medicamentos .....	93
Anexo 3A — Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos.....	98
Anexo 3B — Gestão da Reserva Estratégica de Medicamentos.....	103
Anexo 3C — Proposta de Diploma Legal para Criação da Comissão de Gestão da REM 107	
Anexo 4 — Matriz de Implicação .....	112
Anexo 5 — Legislação a Alterar .....	122
Anexo 6 — Lista de Atividades Desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho .....	123

### **Índice de Figuras**

Figura 1 – Cronograma de Implementação de uma Unidade de Produção de Derivados do plasma .....	31
Figura 2 – Fita do tempo a readaptação das linhas produtivas.....	39
Figura 3 – Fluxo de articulação da REM.....	44
Figura 4 – Distribuição mundial dos principais fracionadores da REM .....	55
Figura 5 – Distribuição mundial de dadores de sangue (2011) com análise comparativa ..	58
Figura 6 – Evolução da realidade portuguesa.....	60
Figura 7 – Caracterização do mercado português, distribuição relativa por medicamento derivado do plasma .....	62
Figura 8 – Processo faseado de produção de medicamentos.....	69



Figura 9 – Exemplo das etapas gerais de um processo de fracionamento pelo método de Cohn alterado .....	73
Figura 10 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler.....	74
Figura 11 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler.....	75
Figura 12 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler.....	76
Figura 13 – Esquema de fracionamento por método de Cohn .....	77
Figura 14 – Descrição geral de ensaio clínico para IgIV .....	86
Figura 15 – Descrição geral de ensaio para Albumina.....	86
Figura 16 – Descrição geral de ensaio clínico para fator VIII.....	87
Figura 17 – Descrição geral de ensaio clínico para Fator IX .....	87
Figura 18 – Descrição geral de fita de tempo com cruzamento de projeto e construção de unidade de fracionamento e ensaios clínicos .....	88

### **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Caracterização dos gastos do mercado nacional com os 4 principais derivados do plasma .....	17
Tabela 2 – Peso relativo dos 4 principais derivados do sangue no mercado nacional .....	17
Tabela 3 – Vantagens e desvantagens do modelo de contrato de fracionamento.....	20
Tabela 4 – Vantagens e desvantagens dos métodos de fracionamento .....	23
Tabela 5 – Resumo estimado de custos construção/operação de uma infraestrutura.....	27
Tabela 6 – Valores anuais de produção a preço médio de mercado para os 4 principais derivados do plasma.....	28
Tabela 7 – Resumo estimado de custos construção/operação de uma infraestrutura de fracionamento do plasma .....	29
Tabela 8 – Lista inicial de medicamentos a produzir pelo Laboratório Militar .....	37
Tabela 9 – Distribuição europeia dos fracionadores (2011).....	55
Tabela 10 – Tendência mundial de colheita de plasma .....	56
Tabela 11 – Caracterização do mercado português .....	61
Tabela 12 – Evolução do mercado português 2009-2014 por fornecedor e ano .....	61

Tabela 13 – Custos do plasma associado a cada produto ponderado com a necessidade para a produção de cada medicamento .....	65
Tabela 14 –Exemplo iraniano de exercício de mais valias de contrato de fracionamento .	65
Tabela 15 –Vantagens e desvantagens do contrato de fracionamento .....	66
Tabela 16 – Exemplos de países com contratos de fracionamento em vigor .....	71
Tabela 17 – Comparação de métodos de fracionamento conhecidos.....	79
Tabela 18 – Métodos de purificação utilizados em processo conhecidos .....	81
Tabela 19 – Métodos de remoção/inativação viral utilizados em processo .....	82
Tabela 20 – Custo do plasma (matéria-prima) caso iraniano por unidade .....	85
Tabela 21 – Caso iraniano; consumo médio de medicamentos derivados do plasma, na segunda coluna podemos observar o custo por g/U.I. ....	85
Tabela 22 – Descrição geral de ensaio clínico para medicamentos derivados do plasma..	87
Tabela 23 – Reserva Estratégica de Medicamentos I.....	98
Tabela 24 – Reserva Estratégica de Medicamentos II.....	101
Tabela 25 – Reserva Estratégica de Medicamentos III .....	102

## Sumário Executivo

O Grupo de Trabalho Interministerial para a área do Sangue e do Medicamento procurou, com o presente Relatório, responder ao determinado no Despacho 1249/2017, dos Ministros da Defesa Nacional e da Saúde, em três áreas específicas que incidem sobre a determinação das condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) para o eventual tratamento do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma; na identificação dos medicamentos que podem ser produzidos pelo LMPQF, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e/ou por serem produzidos em quantidades reduzidas; e na identificação das condições necessárias para que o Laboratório Militar possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas, de medicamentos e dispositivos médicos.

Relativamente à primeira questão, foram analisados diversos parâmetros no sentido de determinar as condições técnico científicas do Laboratório Militar para o tratamento do plasma, com vista à produção de medicamentos, assim como o método de fracionamento, o volume, o investimento e rentabilidade da sua implementação.

Verificou-se que é um processo complexo e de elevada exigência tecnológica e científica, com um prazo de implementação nunca inferior a 8 anos para a fase de produção, com a construção de uma fábrica, exigindo um parceiro estratégico que possibilite uma transferência tecnológica que obviasse a vultuosos e demorados investimentos em Investigação e Desenvolvimento. Para o processo de fracionamento equacionou-se que a melhor solução seria o método de Cohn, por ser o mais utilizado (e com resultados mais consolidados) na indústria farmacêutica mundial.

Relativamente às questões de rentabilidade, abordada de forma sumária, foram equacionadas três opções relativamente a volumes de fracionamento, sendo a primeira de 80.000L/ano, a segunda de 166.000L/ano e a terceira de 200.000L/ano, para a produção de quatro medicamentos (imunoglobulina, albumina, fator VIII e fator IX), estimando-se o investimento na ordem dos 360 milhões de euros, faseado em oito anos, com custos operacionais de cerca de 20 milhões de euros/ano, prevendo-se para a amortização do projeto, no caso de serem fracionados 200.000L, cerca de oito anos. Estes dados devem ser encarados como indicativos, e necessitando de confirmação por parte de especialistas, visto, nesta fase, não ser possível uma análise financeira fundamentada.

Salienta-se que o mercado nacional tem um volume atual estimado de obtenção de matéria-prima de 80.000L/ano, o que implica a implementação de um programa de plasmaférese, com custos muito significativos e que não foram contabilizados no presente estudo, tendo em vista a obtenção de uma maior quantidade de plasma, sendo ainda eventualmente necessário a aquisição de quantidades adicionais no mercado internacional, o que obrigará a alterações na legislação portuguesa.

Relativamente aos medicamentos que o Laboratório Militar poderia produzir, nomeadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo ou por serem utilizados em quantidades reduzidas, identificou-se uma lista, a atualizar de acordo com as necessidades, mas que desde já seria constituída por oito medicamentos, que se enquadram no perfil acima identificado.

Neste contexto seria necessário modernizar e aumentar as condições do Laboratório Militar em aspetos relacionados com a produção, estimando-se a necessidade de efetuar investimentos na ordem dos 16,75 milhões de euros, durante um período mínimo em 24 meses, para que no final possam estar reunidas as condições para a concessão de autorização de fabrico, de acordo com as regras e exigências instituídas na legislação europeia e nacional.

Não se vislumbrou, igualmente, a possibilidade de o Laboratório Militar vir a produzir antibióticos ou citotóxicos (medicamentos oncológicos) devido aos elevados requisitos técnicos e de segurança de produção exigidos, nomeadamente para estes últimos, que não são produzidos em países da União Europeia.

No que concerne às condições necessárias para que o Laboratório Militar possa garantir a constituição e gestão de uma reserva estratégica de medicamentos, constatou-se a necessidade de se efetuarem algumas melhorias nas infraestruturas de armazenamento do Laboratório Militar. Deverá ser criada legislação específica que operacionalize a sua constituição e gestão, nomeadamente a criação duma Comissão de Gestão com diferentes organismos, sendo igualmente fundamental envolver diversas entidades para promover a rotação do stock, em especial na gestão dos prazos de validade.

Muita da informação e dados que possibilitaram a análise das três questões suscitadas foram remetidas para anexos ao Relatório, que permitem melhor compreender os fundamentos da análise, conclusões e recomendações deste Relatório.

### Palavras-chave

*Plasma – Medicamento – Sangue – Laboratório Militar – Fracionamento – Reserva Estratégica.*

### Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACSS	Administração Central dos Serviços de Saúde, I.P.
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BPF	Boas Práticas de Fabrico
DGS	Direção-Geral de Saúde
EFE	Estabelecimentos Fabris do Exército
EM	Estatuto do Medicamento
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica, I.P.
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.
LMPQF	Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos
IPST	Instituto Português do Sangue e Transplantação, I.P.
MDN	Ministério da Defesa Nacional
OG	Objetivo Geral
OMS	Organização Mundial de Saúde
REM	Reserva Estratégica de Medicamentos
SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, I.P.
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE
SSM	Sistema de Saúde Militar
UEO	Unidade, Estabelecimento ou Órgão

## **Introdução**

Através do Despacho nº 1249/2017, dos Ministros da Defesa Nacional e da Saúde de 23 de janeiro de 2017, publicado no Diário da República nº 25, II Série, de 03 de fevereiro de 2017, foi criado um Grupo de Trabalho Interministerial para apresentar propostas concretas de colaboração nas áreas do sangue e do medicamento com os seguintes Objetivos, que passam a denominar-se por Objetivos Gerais (OG):

OG 1 – Determinar as condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (adiante Laboratório Militar) para o eventual tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma;

OG 2 – Identificar os medicamentos que podem ser produzidos pelo Laboratório Militar, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e/ou por serem utilizados em quantidades reduzidas, determinando os mecanismos de articulação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde;

OG 3 – Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas.

### **Importância do Estudo**

A dependência de outros Estados e Privados internacionais na área do fracionamento do plasma e do medicamento, a necessidade de reforçar a capacidade e a rapidez de resposta e os fatores que podem gerar valor acrescentado para o país, assim como a instabilidade atual no âmbito das relações internacionais, permitem identificar um conjunto de ameaças e riscos que importa salvaguardar. Por isso, exige-se um aperfeiçoamento da prevenção e da proteção dos cidadãos contra as ameaças à saúde sendo, para tal, necessário melhorar a vigilância e estar preparado para dar resposta, em tempo, a casos de bioterrorismo, de epidemias facilmente transmissíveis, a situações de catástrofe, ou, mesmo às alterações climáticas, o que coloca enormes desafios a todos os agentes da área da saúde.

A resposta a esta problemática apela a uma necessidade de melhorar a articulação entre as diferentes entidades da Defesa e da Saúde, no sentido de agilizar processos e possibilitar a análise global dos fatores económicos envolvidos de forma a mitigar custos, ao mesmo tempo que se identificam oportunidades e apontam caminhos que permitam ir de encontro aos objetivos formulados e definidos pelo Despacho dos Ministros da Defesa e da Saúde, aspetos que se consideram fundamentais para a defesa do país e, conseqüentemente, para uma melhor proteção dos cidadãos ao nível dos cuidados de saúde.

É a resposta a esses objetivos que o presente estudo pretende concretizar.

### **Organização do estudo**

Na sequência dos OG identificados, foram derivados Objetivos Intermédios (OI) que concorreram para a resposta formulada aos OG:

#### **1. OI para o OG1:**

- Quais os modelos de obtenção/produção dos medicamentos derivados do plasma passíveis de serem adotados pelo Estado português?
- Quais os métodos de fracionamento do plasma existentes?
- Qual a tipologia de infraestruturas necessária e quanto custaria?
- Aferir a rentabilidade do projeto.
- Quais são as condições técnico-científicas existentes no Laboratório Militar para a produção dos medicamentos derivados do plasma?
- Qual o modelo organizacional a aplicar ao Laboratório Militar?
- Analisar o enquadramento legal necessário para as atividades a desenvolver e identificar eventuais necessidades de alterações legislativas.

#### **2. OI para o OG2:**

- Identificar Medicamentos “abandonados”.
- Identificar Medicamentos com Autorização de Utilização Excepcional (AUE).
- Identificar Medicamentos Órfãos de interesse para produção
- Identificar Medicamentos de interesse para o MDN (Exército – Forças Armadas)
- Identificar atividades de apoio à Saúde Nacional

#### **3. OI para o OG3:**

- Definir o Conceito de Reserva Estratégica (medicamentos e dispositivos médicos)
- Definir a política de comunicação de *stocks* mínimos.
- Definir os mecanismos necessários para assegurar a rotação dos *stocks* antes do fim do prazo de validade.
- Definir mecanismos de articulação entre os parceiros envolvidos na gestão da reserva estratégica.

Por último foi criada uma Matriz de Implicação para relacionar os OI com os OG, estabelecendo-se indicadores que permitem aferir o grau de concretização dos objetivos (Anexo 4).

### **Metodologia**

No sentido de dar resposta aos OG e OI estabelecidos, e com a intenção de rentabilizar o trabalho face ao escasso tempo disponível, procedeu-se à divisão do Grupo de Trabalho em Subgrupos, tendo sido realizadas diversas reuniões, atividades e outras iniciativas (Anexo 6).

Foram ainda desenvolvidos vários contactos com empresas e entidades com conhecimento reconhecido pela comunidade farmacêutica nas diversas áreas abordadas, o que muito contribuiu para as conclusões que se apresentam.

De entre os inúmeros contactos efetuados, destaca-se uma visita realizada à Alemanha a uma indústria de fracionamento de plasma onde foram obtidas informações sobre as infraestruturas necessárias para a criação de uma capacidade de fracionamento de plasma, as diferentes metodologias existentes e as exigências da legislação europeia.

De referir ainda o contacto realizado com o *Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies* (LFB) que permitiu validar alguma da informação colhida e obter outra com interesse para o presente estudo.

Foi também consultada inúmera bibliografia existente nesta área o que permitiu estabelecer o “estado da arte”, que alertou o Grupo de Trabalho para as diferentes visões existentes e para a enorme complexidade da temática em análise.

Todos os conceitos e resposta formulados foram objeto de discussão e validação pela totalidade do Grupo de Trabalho.



**1. Objetivo Geral N.º 1 - Determinar as condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar para o eventual tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma.**

### **1.1. Considerações de âmbito geral**

O Objetivo N.º1 procura estabelecer as condições necessárias para habilitar a resposta às preocupações constantes no Despacho de criação do presente Grupo de Trabalho, sobre as condições existentes, e as necessárias, para, sob a égide do Laboratório Militar, se poder vir a materializar uma capacidade de fracionamento do plasma português e, conseqüentemente, a produção dos medicamentos dele derivados.

Para responder ao Objetivo N.º1 o Grupo de Trabalho entendeu ser necessário clarificar as seguintes questões derivadas:

- Quais os modelos de obtenção/produção dos medicamentos derivados do plasma passíveis de serem adotados pelo Estado português?
- Quais os métodos de fracionamento do plasma existentes?
- Qual a tipologia de infraestruturas necessária e os respetivos custos?
- Aferir a rentabilidade do projeto.
- Quais são as condições técnico-científicas existentes no Laboratório Militar para a produção dos medicamentos derivados do plasma?
- Qual o modelo organizacional a aplicar ao Laboratório Militar?
- Analisar o enquadramento legal necessário para as atividades a desenvolver e identificar eventuais necessidades de alterações legislativas.

#### **1.1.1. Enquadramento**

O sangue e alguns dos componentes e derivados que resultam do seu processamento e fracionamento são hoje considerados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como medicamentos ou produtos essenciais, isto é, são necessários para satisfazer as necessidades prioritárias de saúde da população (Organização Mundial de Saúde, 2015). Cerca de 7% do plasma são proteínas, existindo mais de 1000 diferentes, mas, atualmente, segundo o *Expert consensus statement on achieving self-sufficiency in safe Blood and Blood Products* da OMS (Organização Mundial de Saúde, 2012) apenas 26 são utilizadas como medicamentos, obtidas por métodos de fracionamento do plasma (Cheraghal & Abolghasemi, 2010; Amaral, 2003; Assembly, Sixty-Third World Health, 2010) e, destas, seis apresentam uma importância relativa mais elevada, tendo em conta a sua utilização terapêutica.

No entanto, a capacidade de recolha de plasma é limitada e, por isso, insuficiente para produzir os medicamentos dele derivados necessários para suprimir a totalidade das necessidades globais, pelo que se torna fundamental que todos os países apresentem capacidade local para colher plasma de qualidade e segurança aceitáveis, através da dádiva voluntária e não remunerada, de forma a dar resposta às suas necessidades nacionais (Assembly, Sixty-Third World Health, 2010).

Neste sentido, as diretivas 2002/98/EC e 2001/83/EC do Parlamento Europeu estabelecem que os estados membros devem adotar medidas no sentido de promoverem a autossuficiência comunitária de sangue e hemoderivados, deixando no entanto espaço para que cada um estabeleça as políticas internas, que entenda como necessárias, para a defesa dos seus interesses estratégicos.

Ainda assim, de acordo com a OMS, apenas 62 dos 193 países (32%) reportam obter 100% ou mais de 99% das suas dádivas de sangue através de dadores voluntários não remunerados (Dhingra, 2013).

A OMS defende ainda que, considerando a segurança e acessibilidade dos medicamentos derivados do plasma, as capacidades de fracionamento devem estar instaladas o mais perto possível da sua fonte e, quando estas não existem, o plasma disponível deverá ser enviado para países terceiros que detenham essa capacidade, embora salvaguardando sempre as necessidades locais (Assembly, Sixty-Third World Health, 2010).

A Resolução de 14 de setembro de 1993 da Comunidade Europeia reconhece que os Estados Membros, no seu conjunto, não podem garantir a sua autossuficiência no que se refere às necessidades em sangue e seus derivados, incentivando a adoção de medidas no sentido de promover a autossuficiência nacional em sangue e em produtos derivados e de encorajamento das dádivas, voluntárias e não remuneradas, de sangue e de plasma. Refere-se que a Europa é autossuficiente em eritrócitos, plaquetas e plasma para transfusão, mas não o é em relação ao plasma para fracionamento, tendo de importar e competir em termos de preço da matéria-prima com os EUA (Swedish Working Group, 1999).

Constata-se assim que, nesta problemática, se levantam então questões relacionadas com autossuficiência e autonomia num mercado que é global e fortemente condicionado pela escassez de matéria-prima de qualidade e segurança aceitáveis, pelas imprevisíveis alterações epidemiológicas e pela crescente procura deste tipo de produtos pelos países emergentes, com demografias que elevam a escala existente para níveis impensáveis há uns

anos atrás e com consequências difíceis de prever no mercado dos medicamentos derivados do plasma.

## 1.2. Análise de mercado dos derivados do plasma

Apesar do incremento exponencial das necessidades de plasma, estima-se que, em 2015, cerca de 9,3 milhões de litros de plasma obtidos de dádivas de sangue foram rejeitados e, conseqüentemente, não aproveitados (Cheginia, et al., 2017), algo que, naturalmente, traz conseqüências ao nível da organização e capacidade de colheita das organizações e, há que referi-lo, das próprias fontes, influenciando negativamente na motivação dos dadores.

Nos Anexos 1A e 1B efetua-se uma análise sumária da situação mundial e nacional, respetivamente, no que diz respeito ao mercado do plasma e seus derivados.

Considerando a finalidade do presente relatório importa realçar o seguinte:

- Que, tanto a nível nacional como internacional, se configura um previsível aumento do consumo de medicamentos derivados do plasma e é reforçada a ideia da existência de um elevado potencial de crescimento para este mercado no curto/médio prazo, com especial incidência para o da imunoglobulina;

- A constatação da materialização de uma tendência de utilização cada vez mais eficaz do plasma disponível para fracionamento (matéria-prima) através do ajuste das orientações terapêuticas;

- A confirmação de que, no curto prazo, não se antevê a possibilidade de obtenção de imunoglobulina humana normal utilizando técnicas de recombinação genética (o que poderia afetar negativamente a rentabilidade de um possível projeto de construção de uma infraestrutura de fracionamento portuguesa).

Em relação à realidade Portuguesa, importa salientar:

Considerando os dados disponíveis, o volume estimado de matéria-prima em Portugal ronda os 80.000L/ano (IPST, 2015). Este volume não representa a real capacidade de Portugal enquanto fonte de plasma, uma vez que se constata que as orientações previstas nas Recomendações do Conselho da Europa ainda não se encontram totalmente implementadas, nomeadamente, aquelas que dizem respeito à existência de complementaridade entre o programa de dádiva de sangue total, já existente, e um programa de plasmaférese<sup>1</sup> que, até à data, não existe.

---

<sup>1</sup> Decreto-lei 267/2007: «Aférese» — um método para a obtenção de um ou mais componentes sanguíneos através de processamento do sangue total numa máquina, no qual os componentes residuais do sangue são devolvidos ao dador durante o processo ou após a sua conclusão. Na plasmaférese o componente obtido é o plasma.

Outro dos dados que importa reter é a média portuguesa de plasma recuperado por dádiva de sangue total, que presentemente se situa nos 285ml, valor que está de acordo com os valores internacionais.

Na tabela seguinte, apresenta-se a evolução da despesa nacional na importação dos 4 principais produtos farmacêuticos derivados do plasma:

Tabela 1 – Caracterização dos gastos do mercado nacional com os 4 principais derivados do plasma

<b>EVOLUÇÃO MERCADO NACIONAL POR VALOR</b>				
<b>DCI</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>TOTAL 3 ANOS</b>
ALBUMINA HUMANA	3 677 578,20	3 733 511,40	3 880 805,04	11 291 894,64
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	20 475 639,00	23 004 191,21	25 288 318,70	68 768 148,91
FACTOR IX DA COAGULAÇÃO HUMANA	1 353 820,00	1 225 900,00	1 304 825,00	3 884 545,00
FACTOR VIII DA COAGULAÇÃO HUMANA	3 738 800,00	3 978 400,00	3 918 080,00	11 635 280,00
<b>TOTAL 4 PRODUTOS</b>	<b>29 245 837,20</b>	<b>31 942 002,61</b>	<b>34 392 028,74</b>	<b>95 579 868,55</b>

valores em €

Fonte: (INFARMED, 2017)

Da tabela 1, realça-se o valor da despesa nacional em produtos derivados do plasma nos últimos 3 anos, que atingiu os **95.579.868,55 €**, sendo que a imunoglobulina humana normal representa uma fatia substancial (72%) desses mesmos gastos.

Tabela 2 – Peso relativo dos 4 principais derivados do sangue no mercado nacional

<b>EVOLUÇÃO MERCADO NACIONAL - PESO RELATIVO NO MERCADO VALOR</b>				
<b>DCI</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>TOTAL 3 ANOS</b>
ALBUMINA HUMANA	13%	12%	11%	12%
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	70%	72%	74%	72%
FACTOR IX DA COAGULAÇÃO HUMANA	5%	4%	4%	4%
FACTOR VIII DA COAGULAÇÃO HUMANA	13%	12%	11%	12%
<b>MERCADO TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Fonte: (INFARMED, 2017)

### 1.3. Modelos e métodos de produção de medicamentos e de fracionamento do plasma

Na procura de resposta às necessidades e considerando as limitações no acesso a plasma de qualidade, no Anexo 1C identificaram-se possíveis modelos para a produção de medicamentos derivados do plasma e no Anexo 1D os métodos existentes para fracionamento do plasma.

De uma forma geral, a análise conduzida permitiu concluir que estes modelos e métodos dependem da capacidade de cada país em aceder a matéria-prima de qualidade, requisito crítico para o sucesso; da competência para cumprir com a exigência e rigor inerentes a todo o processo produtivo; da disponibilidade para investir; e, elemento transversal e definidor de todos os planos, das políticas de Saúde e de Defesa associadas ao nível de ambição e

compromisso de cada país para com o seu desenvolvimento tecnológico, uma vez que está em análise uma das indústrias tecnologicamente mais desenvolvidas do setor farmacêutico mundial o que, inevitavelmente, para além de processos produtivos altamente sensíveis, implica um compromisso sério com a investigação, desenvolvimento e inovação.

Constata-se que, independentemente dos processos, dos modelos, dos métodos e das suas variações, estamos perante um paradigma que lida com um dos quadros regulamentares mais exigentes a nível industrial e com a tecnologia mais avançada que se conhece na área da produção de medicamentos. Em relação às metodologias produtivas a adotar, verificamos que os custos de construção podem abranger uma amplitude significativa, tendo em conta o método de fracionamento e o grau de automatização que se pretende para o processo.

A segurança viral dos medicamentos derivados do plasma é, também ela, decisiva nestes processos, tendo de ser continuamente verificada em toda a cadeia de pré fracionamento e nas múltiplas etapas dos processos de produção (Kovac, et al., 2008; Farmacopeia Europeia 5.0, 2005).

Outra constatação retirada da análise é a de que estes processos produtivos necessitam de uma forte componente investigacional acoplada, não apenas direcionada ao aumento de rendimentos de produção, mas, principalmente, para uma constante procura de melhorias a alcançar na capacidade de inativação/separação/remoção de possíveis agentes patogénicos que possam ainda ser desconhecidos e que, por essa razão, podem ter alguma probabilidade de transmissão através dos medicamentos finais.

A disponibilidade da matéria-prima, e, por conseguinte, o custo da sua obtenção (não remunerada vs remunerada), as técnicas de colheita utilizadas, os rendimentos esperados em cada processo de fracionamento e a necessidade de ensaios clínicos, requisitos internacionalmente definidos que dependem, em grande medida, da tecnologia utilizada no fracionamento, são outros aspetos que influem significativamente na cadeia de valor dos medicamentos derivados do plasma. Estes e outros condicionantes, bem como os modelos e métodos adotados por alguns países frequentemente referidos na bibliografia internacional, são analisados com maior detalhe no Anexo 1D.

### **1.3.1. Modelos de obtenção de medicamentos derivados do plasma**

Os modelos de obtenção de medicamentos derivados do plasma analisados no Anexo 1C, foram:

- Importação de medicamentos derivados do plasma;
- Estabelecimento de um contrato de fracionamento;

- Fracionamento nacional.

#### 1.3.1.1 Importação de medicamentos derivados do plasma

A crescente procura mundial destes medicamentos e a possibilidade de se verificar uma situação de escassez mundial de matéria-prima e de medicamentos derivados do plasma, podem criar sérias dificuldades neste modelo. No caso de se verificar escassez global, existe uma forte probabilidade de as autoridades nacionais do local de implantação da instalação de fracionamento darem prioridade às suas necessidades internas, diminuindo a disponibilidade no mercado internacional. Neste cenário, a importação poderá ser bastante difícil ou, no limite, impossível. Esta modalidade pode ainda representar uma despesa acrescida nos processos de aquisição, uma vez que os medicamentos são adquiridos ao preço que o mercado determina.

#### 1.3.1.2 Estabelecimento de um contrato de fracionamento

Uma outra abordagem possível é o estabelecimento de um contrato de fracionamento entre o Estado e uma empresa com capacidade de fracionamento instalada, modalidade que apresenta as seguintes características:

- Normalmente, este tipo de contratos são formalizados por períodos superiores a 5 anos, sendo que estes prazos funcionam como instrumento de proteção relativamente a possíveis flutuações dos preços de mercado (Cheraghali, 2012) (Burnouf & Seghatchian, 2014);
- O contrato de fracionamento representa muitas vezes a modalidade adotada enquanto são criadas condições infraestruturais para o fracionamento interno, embora possa constituir também uma solução definitiva para o fracionamento industrial do plasma;
- Neste modelo, o plasma nacional é enviado para o fracionador e este retorna os medicamentos derivados do plasma;
- Os exemplos conhecidos revelam que este tipo de contrato poderá iniciar-se nos 10.000L/ano, mas mais comumente varia entre os 30.000 e os 50.000L/ano, não sendo conhecidos casos que excedam os 200.000L/ano.

Na tabela seguinte apresentam-se algumas vantagens e desvantagens do modelo em análise:

**Tabela 3 – Vantagens e desvantagens do modelo de contrato de fracionamento**

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Acesso rápido a medicamentos derivados do plasma nacional, sem os custos de investimento numa fábrica de fracionamento	O custo de um programa de fracionamento é uma transação comercial com fins lucrativos
Flexibilidade, na medida em que se um fracionador não cumprir com o contrato, é possível contratualizar com outro	Problemas técnicos que afetem a fábrica de fracionamento podem provocar sérios problemas de rutura de <i>stock</i> no cliente, caso não exista um plano de contingência
O fornecimento nacional é mantido, mesmo durante períodos de rutura de <i>stock</i> , ou outras questões de segurança	
A fonte da matéria-prima é conhecida	Um contrato de fracionamento pode gerar hostilidades por parte dos importadores de medicamentos derivados do plasma
O plasma remanescente da dádiva de sangue total não é desperdiçado	
Este tipo de contrato preconiza uma forte ligação entre fornecedor e fracionador uma vez que, e apesar da fronteira de responsabilidades entre ambos estar claramente definida, todo o processo obriga a múltiplas auditorias e validações mútuas.	Não estabelecimento de obrigações relevantes ou imprecisão na definição de responsabilidades ao nível do contrato celebrado, podem afetar a eficiência do mesmo
Um sistema de colheita bem desenvolvido, preferencialmente de forma centralizada, com sistemas de controlo rigorosos	

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017)

Refira-se, que se encontra a decorrer um procedimento de diálogo concorrencial para fracionamento de plasma português do IPST, de acordo com o Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de plasma Humano 2015-2019. Prevê-se que a partir do ano de 2020 o volume de fracionamento contratado atinja os 80.000L/ano.

### 1.3.1.3 Fracionamento nacional

A construção de uma fábrica para fracionamento local, deve ter em atenção os seguintes fatores:

- A implementação de uma fábrica de fracionamento envolve um significativo investimento de capital. Pode implicar o estabelecimento de acordos com parceiros tecnológicos que, por exemplo, garantam acesso ao plasma local durante um período de tempo alargado (ie. 10 a 20 anos);

- As unidades de fracionamento são instalações de alta tecnologia, que requerem operadores altamente qualificados e em constante atualização, para acompanhamento dos desenvolvimentos dos requisitos de segurança;

- As unidades de fracionamento requerem um volume de plasma para fracionamento adequado – mínimo de 100.000L/ano – para atingirem eficiência de custos (World Federation of Hemophilia, 2008). De acordo com informações obtidas nas reuniões com fracionadores este valor deve atingir 300.000L/ano para ser rentável (Kedrion e LFB). Os produtos finais da produção deverão ser submetidos a ensaios clínicos que acarretam risco, investimento considerável e tempo (em média considera-se necessário um período de tempo de 4 anos para efetuar um ensaio clínico).

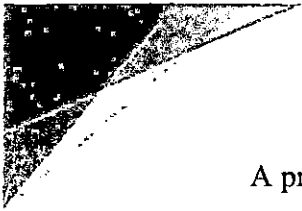
A decisão de um Estado se capacitar com esta autossuficiência de conhecimento e capacidade produtiva, constitui um desafio não só ao nível tecnológico e regulamentar, mas também financeiro. Para a implementação deste tipo de unidade deverá ser verificada uma coexistência de duas origens de plasma, ou seja, o plasma deve ser obtido através das dádivas de sangue (sangue total), mas também, e principalmente, através de programas específicos para a sua recolha (plasmaférese). A análise efetuada demonstra que o estabelecimento de uma parceria de transferência tecnológica com um fracionador já existente origina uma maior probabilidade de sucesso na obtenção de produtos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Considerando que uma das missões cometidas ao Grupo de Trabalho consiste na identificação de possíveis soluções para aproveitamento e tratamento industrial do plasma português, e por se entender que as modalidades de importação de medicamentos e de estabelecimento de um contrato de fracionamento não se enquadram neste desígnio, estas não serão objeto de análise no presente estudo.

#### **1.4. Métodos de fracionamento do plasma**

Tendo em conta a diversidade de métodos utilizados para produção de medicamentos e a legislação que regulamenta a sua atividade, é seguro afirmarmos que na produção dos medicamentos derivados do sangue estão envolvidos alguns dos processos que utilizam a tecnologia mais avançada, sendo regulamentados por um dos quadros legislativos mais exigentes desta área de atividade. Esta realidade resulta do facto de se tratar de medicamentos cuja origem reside em matérias-primas biológicas e, acima de tudo, em matérias-primas de origem humana.





A produção deste tipo de medicamentos deve observar com rigor os requisitos gerais e específicos das boas práticas de fabrico, preconizando processos de validação, auditoria, registo, controlo, monitorização e padronização de métodos pré, durante e pós fracionamento (Dhingra, 2013; Parés, et al., 2015).

Em relação aos métodos de fracionamento de plasma propriamente ditos, e de uma forma geral, dividem-se em métodos físicos (crioprecipitação/precipitação), físico-químicos (multifatorial) e cromatográficos. (Organização Mundial de Saúde , 2012).

A nível mundial a metodologia mais comum é a que utiliza o processo de Cohn, melhorado por *Nitschmann and Kistler*, embora a cromatografia de leito fluído expandido tenha vindo a dar provas de poder a vir a ser uma forte concorrente num futuro próximo (Lihme, et al., 2010).

No Anexo 1D detalham-se processos de fracionamento que utilizam cada um destes métodos transcrevendo-se na tabela seguinte algumas das vantagens e desvantagens identificadas para cada um deles:

**Tabela 4 – Vantagens e desvantagens dos métodos de fracionamento**

Método/Análise	Vantagens	Desvantagens
Cohn / Cohn modificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor relação custo/rendimento num volume a fracionar superior a 150.000L</li> <li>• Método mais comum</li> <li>• Maior conhecimento levando a possíveis vantagens no registo dos produtos</li> <li>• Maior grau de familiarização das autoridades regulamentares</li> <li>• Menor consumo de reagentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições ambientais de trabalho abaixo dos 8°C</li> <li>• Grandes quantidades de etanol (matéria prima e resíduos)</li> <li>• Menor capacidade de automatização</li> <li>• Matérias-primas inflamáveis</li> <li>• Maior complexidade de medidas de segurança</li> </ul>
Cromatográfico (leito fluido expandido)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior capacidade de automatização</li> <li>• Menores custos operacionais</li> <li>• Não recorre a matérias-primas inflamáveis</li> <li>• Trabalho a temperatura ambiente</li> <li>• Menor complexidade de medidas de segurança</li> <li>• Menores custos de manutenção</li> <li>• Maior pureza dos produtos</li> <li>• Facilidade de variação de escala e maior flexibilidade da produção</li> <li>• Não utiliza solventes orgânicos (maior segurança e mais ecológica)</li> <li>• Menor probabilidade de efeitos adversos em doentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pior relação custo/rendimento para volume a fracionar superior a 150.000L</li> <li>• Menor conhecimento levando a possíveis desvantagens no registo dos produtos</li> <li>• Método menos comum</li> <li>• Menor grau de familiarização das autoridades regulamentares</li> <li>• Maior consumo de água/reagentes</li> </ul>

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017)

### 1.5. Infraestruturas para fracionamento de plasma

Conforme analisado no ponto anterior, atualmente em Portugal não existe qualquer infraestrutura com essa capacidade instalada, ou com capacidade de a instalar, sem ser construída de raiz.

#### 1.5.1. Plasma disponível *versus* necessidades – realidade portuguesa

Considerando o volume estimado de plasma disponível em Portugal (80.000L/ano), e no caso de existência de uma capacidade de fracionamento do plasma, o País seria

autossuficiente nos medicamentos albumina (medicamento essencial segundo a OMS) e fator IX, ao mesmo tempo que se obteria aproximadamente metade da imunoglobulina humana normal necessária e 2/3 de fator VIII (medicamentos essenciais segundo a OMS), segundo dados de 2013 (IPST, 2015). No que diz respeito à imunoglobulina humana normal a autossuficiência em Portugal, de acordo com a realidade de mercado atual, apenas será atingida com o fracionamento de 166.000L plasma/ano. Dados mais recentes (INFARMED, SPMS 2017) preveem a autossuficiência em 3 medicamentos (albumina, fator VIII e fator IX).

Relativamente a volumes de plasma para fracionamento superiores a 80.000L/ano apenas poderão ser atingidos com recurso à implementação de um programa de plasmaférese nacional.

Para se compreender a importância da existência de um programa de plasmaférese, refere-se a significativa diferença entre os volumes de plasma obtidos por dádiva, entre 100 e 260ml, dádiva de sangue total (IPST, 2015; Burnouf, 2007; ), ou por plasmaférese, entre 450 e 880ml.

Saliente-se que, a concretização deste programa implica a necessidade de investimentos em recursos humanos, equipamentos e infraestruturas, bem como o incremento e fidelização de doadores, o que pode conduzir a alteração da legislação nacional de forma a possibilitar, no mínimo, a compensação das despesas realizadas por estes. Refira-se que atualmente, em Portugal, do ponto de vista legal, não é permitida a dádiva remunerada, nem a venda do plasma obtido por doação.

Para atingir os 166.000L/ano de plasma para fracionamento, anteriormente referidos, implicaria a colheita de cerca de 86.000L/ano adicionais obtidos por plasmaférese. Tendo em conta que seriam necessárias aproximadamente 115.000 dádivas/ano a obter em centros especializados de colheita por plasmaférese, estima-se que esta seja uma realidade passível de ser implementada num horizonte temporal de 10 anos (IPST).

A média europeia (Conselho da Europa, 2008) de colheita de plasma para fracionamento é de 8,5L/1000habitantes: Portugal poderá vir a ficar colocado numa posição média, de cerca de 85.000 L (população - 10.000.000 de habitantes).

A OMS defende que a autossuficiência em sangue e derivados de plasma deve ser atingida com doadores saudáveis voluntários e não remunerados. Portugal está nesse caminho há mais de 30 anos, no que respeita a sangue e componentes sanguíneos, estabelecendo um

conjunto de normas que reforçam tal obrigação em forma de Lei da Assembleia da Republica (Lei 25/89, de 2 de agosto).

No que respeita ao objetivo de obter mais 86 000L de plasma em relação à situação atual (objetivo de 80 000L), para perfazer os 166.000 litros de matéria-prima, objeto do Relatório colocam-se duas hipóteses:

- Reforço do plasma obtido decorrente da colheita de sangue total, através da implementação de um programa nacional de colheita de plasma por aférese, o qual pela sua magnitude deverá ser objeto de um estudo de viabilidade socioeconómica, sendo expectável que a sua implementação implique profundas alterações legislativas pela Assembleia da República (forma de Lei), para se conseguir angariar o número de dadores de plasmáférese necessários à sustentabilidade da produção de derivados do plasma pelo LMPQF;

- Reforço das anteriores, com aquisição de plasma no mercado internacional (situação não compatível com a natureza pública da entidade que o pretende fazer, ou seja, o LMPQF).

Aplicada a Portugal, a realidade de 166.000 litros de plasma é remota, dado o exposto anteriormente, para além do que, se atingível, implicaria excedentes de produtos e os problemas relacionados com a sua gestão.

Caso se viesse a estabelecer remuneração/compensação ao dador, haveria que alterar legislação: Lei 25/89 de 2 de agosto e Lei 37/2012 de 27 de agosto.

#### 1.5.2. Análise do tipo de infraestrutura necessária

Tendo em conta a referência de volume de plasma adequado constante do ponto 1.3.1.3, durante a análise das infraestruturas necessárias, considerou-se a construção de uma unidade fabril com capacidade de fracionamento de 200.000 a 250.000L/ano e produção dos 4 principais<sup>2</sup> medicamentos (imunoglobulina, albumina, fator VIII e fator IX), recorrendo ao fracionamento através de método de Cohn.

#### 1.5.3. Análise de custos

##### 1.5.3.1. Custos de investimento inicial

Para a construção de uma infraestrutura que cumpra os requisitos acima elencados é expectável um investimento de cerca 100 milhões euros (Amaral, 2003) ou de 73,7 a 106,2 milhões de dólares (Bertolini, et al., 2013). Estes valores, em ambos os estudos consultados, apresentam uma distribuição aproximada de 26% a 37% para edifícios (Amaral, 2003) (Bertolini, et al., 2013), 61% a 62% para equipamentos (Amaral, 2003) (Bertolini, et al.,

---

<sup>2</sup> Por principais medicamentos entendem-se aqueles que apresentam custos e consumos mais elevados e que, conforme descrito em 3.4.1, são considerados essenciais pela OMS.

2013) e 13% para outros custos, onde se inclui o terreno para construção (Amaral, 2003). Salienta-se ainda que o valor de 100 milhões inclui despesas associadas a taxas de juros de financiamento, imposto de valor acrescentado (IVA) e aquisição de terreno. No caso destes custos não se aplicarem, estima-se um decréscimo significativo no valor global de investimento.

#### 1.5.3.2. Custos de investigação e desenvolvimento e administrativos

Com base no relatório de contas de 2016 do fracionador LFB, estimam-se estes custos em 10% e 7% dos custos de produção anuais, respetivamente. Isto corresponde à realidade de uma empresa com fins lucrativos.

#### 1.5.3.3. Custos de ensaios clínicos

Os custos da realização de ensaios clínicos deverão apresentar um valor aproximado de 65 milhões de euros para cada produto, valor que se estima poder ser drasticamente reduzido através do recurso ao estabelecimento de um processo de transferência tecnológica com um parceiro detentor de medicamentos já registados na Europa.

#### 1.5.3.4. Custos de produção

Os custos operacionais conhecidos para uma unidade de produção com as capacidades acima mencionadas, que utilize o método de Cohn para o fracionamento do plasma, estimam-se em 20 (Amaral, 2003) a 24 milhões de euros/ano (Bertolini, et al., 2013), sendo distribuídos em 31% com recursos humanos (cerca de 260 colaboradores para funções nas áreas de produção, manutenção e qualidade) e 79% com consumíveis de produção (resinas, etanol e outros).

Tabela 5 – Resumo estimado de custos construção/operação de uma infraestrutura de fracionamento do plasma

<b>Produção de 4 medicamentos</b>	
<b>Plasma (sangue total+aférese)</b>	<b>200.000L<sup>a</sup></b>
<b>Custos de Investimento</b>	
Instalações fabris	100 000 000 €
Custos de ensaios clínicos	260 000 000 €
<b>Investimento inicial Total</b>	<b>360 000 000 €</b>
<b>Custo de produção anual</b>	
Custos operacionais/ano <sup>b</sup>	20 000 000 €
I&D/ano <sup>c</sup>	7 609 400 €
Despesas gerais/administrativas <sup>d</sup>	5 326 590 €
<b>Custo de produção/ano</b>	<b>32.935 980 €</b>

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017)

<sup>a</sup> Custos presentes em literatura ou estimados. Para volumes inferiores a 200.000L a bibliografia consultada é omissa;

<sup>b</sup> Valor de acordo com referência bibliográfica (Amaral, 2003)

<sup>c</sup> Valor estimado de acordo com a proporção apresentada em relatório de contas da empresa LFB (10% dos valor de faturação).

<sup>d</sup> Valor estimado de acordo com a proporção apresentada em relatório de contas da empresa LFB (7% dos valor de faturação)

Para os valores <sup>c</sup> e <sup>d</sup> salienta-se que a realidade empresarial do LFB pressupõe custos de I&D e despesas gerais/administrativas com vista á obtenção de novos medicamentos e medicamentos inovadores que poderão não ter como origem exclusiva a via do fracionamento.

### 1.6. Análise de rentabilidade

No que diz respeito à operação deste tipo de infraestruturas, importa referir que na literatura científica de referência, encontram-se descritas várias possibilidades de produção consoante os produtos a obter, que vão desde o estabelecimento de uma parceria tecnológica a outras variações, relacionadas com o faseamento dos investimentos necessários ou dos processos a desenvolver.

Na tabela 6 apresentam-se os valores anuais de produção dos 4 principais medicamentos derivados do plasma. Com base nesses números, na tabela 7 estimam-se os valores envolvidos para os cenários de produção de 80.000L/ano de plasma, 166.000L/ano (ponto de autossuficiência produtiva para o mercado atual em imunoglobulina) ou 200.000L/ano (capacidade excedentária) (as quantidades médias de medicamentos consideraram os rendimentos mínimos e máximos que, de acordo com os dados publicados, se podem obter durante o processo de fracionamento pelo método de Cohn).

**Tabela 6 – Valores anuais de produção a preço médio de mercado para os 4 principais derivados do plasma**

Plasma (sangue total+aférese)	Imunoglobulina		
	Min	Max	Média
80.000L	9 283 200 €	15 472 000 €	12 377 600 €
166.000L	19 262 640 €	32 104 400 €	25 683 520 €
200.000L	23 208 000 €	38 680 000 €	30 944 000 €

Plasma (sangue total+aférese)	Albumina		
	Min	Max	Média
80.000L	3 854 400 €	4 905 600 €	4 380 000 €
166.000L	7 997 880 €	10 179 120 €	9 088 500 €
200.000L	9 636 000 €	12 264 000 €	10 950 000 €

Plasma (sangue total+aférese)	Fator VIII		
	Min	Max	Média
80.000L	2 560 000 €	5 120 000 €	3 840 000 €
166.000L	5 312 000 €	10 624 000 €	7 968 000 €
200.000L	6 400 000 €	12 800 000 €	9 600 000 €

Plasma (sangue total+aférese)	Fator IX		
	Min	Max	Média
80.000L	8 200 000 €	11 480 000 €	9 840 000 €
166.000L	17 015 000 €	23 821 000 €	20 418 000 €
200.000L	20 500 000 €	28 700 000 €	24 600 000 €

**Fonte:** (World Federation of Hemophilia, 2008; SPMS, 2017)

Baseando-nos na informação constante na tabela 6, e na análise de custos efetuada em 1.5.3.4, onde se estimam custos operacionais em aproximadamente 20 milhões de euros/ano, observa-se que o resultado financeiro da unidade de produção de 4 derivados do plasma, no caso da capacidade portuguesa de recolha de matéria-prima se manter nos 80.000L/ano, seria aproximadamente de 5 milhões euros/ano.

Caso exista um incremento dos volumes de matéria-prima, em resultado de melhorias nos processos de fracionamento, nos de recolha, ou em ambos, esta unidade passará a apresentar resultados amplamente positivos, com saldos a variarem entre os 32 milhões de euros/ano (fracionamento de 166.000L/ano) e os 43 milhões de euros/ano (fracionamento de 200.000L/ano), o que, retirando os respetivos custos de operação estimados, implicaria um resultado operacional positivo.

**Tabela 7 – Resumo estimado de custos construção/operação de uma infraestrutura de fracionamento do plasma**

<b>PLASMA (Sangue Total + Plasmaférese)</b>	<b>80.000L</b>	<b>166.000L</b>	<b>200.000L</b>
<b>Modalidade de Ação</b>	<b>Produção de 4 medicamentos</b>		

<b>CUSTOS</b>				
<b>CUSTOS DE PRODUÇÃO (ANUAL)</b>				
<b>1.</b>	<b>Custo de produção/ano</b>	<b>-25 174 341 €</b>	<b>-30 736 863 €</b>	<b>-32 935 980 €</b>
-	Imunoglobulina média	12 377 500 €	25 683 520 €	30 944 000 €
-	Albumina média	4 379 800 €	9 088 500 €	10 950 000 €
-	Fator VIII médio	3 840 000 €	7 968 000 €	9 600 000 €
-	Fator IX médio	9 840 000 €	20 418 000 €	24 600 000 €
<b>2.</b>	<b>Proveito Médio Anual</b>	<b>30 437 300 €</b>	<b>63 158 020 €</b>	<b>76 094 000 €</b>

<b>3.</b>	<b>RESULTADOS MÉDIOS ANUAIS (3. = 2. - 1.)</b>	<b>5 262 959 €</b>	<b>32 421 157 €</b>	<b>43 158 020 €</b>
-----------	--	--------------------	---------------------	---------------------

<b>CUSTOS DE INVESTIMENTO</b>	<b>-360 000 000 €</b>	<b>-360 000 000 €</b>	<b>-360 000 000 €</b>
<b>AMORTIZAÇÃO (ANOS)</b>	<b>68</b>	<b>11</b>	<b>8</b>

\*Valores que resultam de um exercício de extrapolação a partir do cenário de 200.000L.

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017; LFB 2017)

No entanto reitera-se que, conforme já analisado, para se alcançar um incremento dos volumes de matéria-prima, teria de haver lugar à implementação de um programa de plasmaférese cujos custos associados, embora não completamente avaliáveis a esta data, comportariam a ressalva que o custo da matéria-prima corresponde a cerca 30% a 65% do valor final dos medicamentos (Cheraghali & Abolghasemi, 2010; Burnouf, 2007; Cheraghali, 2012; Farrugia & Cassar, 2012), programa esse que também iria influenciar o número de anos necessários para amortização dos custos de investimento, que nos cenários de fracionamento de 166 000L e 200 000L/ano, se estimam em aproximadamente 11 e 8 anos, respetivamente.

### 1.6.1. Outras implicações

Quando se analisam as vantagens e desvantagens de um investimento deste tipo há que considerar múltiplas vertentes. Além dos fatores técnicos e financeiros, que por serem mensuráveis são, com maior ou menor dificuldade, passíveis de serem identificados, devemos também considerar aqueles que poderão, eventualmente, acarretar outras mais-valias, nomeadamente, o contributo para o equilíbrio da balança comercial de importações/exportações de Portugal e os possíveis benefícios daí resultantes, bem como a



capacidade de fixação de recursos humanos altamente qualificados. Como vantagens intangíveis identificam-se as seguintes:

- As sinergias e multiplicidade de aplicações que o conhecimento técnico que este tipo de produção gera e que poderão vir a ser úteis para uma eventual produção de outros medicamentos biológicos com interesse estratégico (vacinas, antídotos, medicamentos obtidos por recombinação genética e outros biológicos);
- O efeito modelador de mercado que o conhecimento gerado poderá proporcionar;
- A maior proteção para os efeitos da tendência de aumento mundial de consumo de medicamentos hemoderivados, contrária à tendência do mercado nacional dos últimos anos, uma vez que a escassez de matéria-prima a nível mundial antevê uma subida de preços deste tipo de medicamentos;
- A segurança de obtenção de medicamentos, derivada da autonomia estratégica, resultante de dispor de capacidade de fracionamento instalada em solo português.

#### **1.7. Cronograma para a implementação da Unidade de Produção**

Relativamente ao tempo expectável para a concretização de todo o processo, desde o momento da decisão de avançar para a instalação da capacidade produtiva em Portugal até à obtenção do primeiro produto AIM, estima-se um período de tempo que poderá variar entre 8 a 10 anos. Salienta-se que esta avaliação assenta na premissa que será estabelecido um acordo de transferência tecnológica com um parceiro a identificar. A ilustração seguinte demonstra uma esquematização do tempo para cada etapa do processo.

Figura 1 – Cronograma de Implementação de uma Unidade de Produção de Derivados do plasma

**Fitade tempo?prevista**

**Processo construção? de?unidade**

	<b>Ano?1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano?3</b>	<b>Ano?4</b>
Facility				
Project Start				
Conceptual Design	██████████			
Basic Design	██████████			
Detailed Design		██████████		
Buildings, Site, HVAC, Plumbing		██████████		
Main Machinery and Equipment		██████████		
Process Installations			██████████	
Mechanical Completion				██████████
Test Runs, Validation				██████████
Production Start				██████████

**Fitade tempo?prevista**

**Processo construção? de?unidade**

	<b>Ano?5</b>	<b>Ano 6</b>	<b>Ano?7</b>	<b>Ano?8</b>
Clinical Production				
Equipment Set-up	██████████			
Process Validation		██████████		
Manufacture Clinical Material		██████████		
Quality testing				
Regulatory Approval				
preClinical	██████████			
File Submission				
Study Start-Up Activites		██████████		
Recruitment				
Subject Participation			██████████	
Close Out				
Regulatory Review				██████████
Approval				██████████

Fonte: (General Electrics, 2017)

## 1.8. Condições técnico-científicas do Laboratório Militar

### 1.8.1. Condições técnicas

Na atualidade, em Portugal, não existem capacidades instaladas na área de produção de medicamentos biológicos direcionadas para o fracionamento de plasma. Para o desenvolvimento desta capacidade, e conforme já analisado no presente relatório, identifica-se a necessidade de se encontrar um parceiro tecnológico que possibilite um processo de transferência de conhecimento, diminuindo desta forma os tempos de desenvolvimento e validação de processos e infraestruturas, e permitindo abreviar etapas relacionadas com os requisitos de produção a alcançar, com as formalidades regulamentares a cumprir e com as regras de validação de efeitos terapêuticos a instituir, com vista à obtenção de um produto final registado. Refira-se que este tipo de abordagem (parcerias) é utilizado por diversas empresas mundiais do setor.

### 1.8.2. Condições científicas

O Laboratório Militar constitui-se como a única organização nacional, de cariz público, que congrega o conhecimento farmacêutico na área industrial e setores contíguos (controlo de qualidade e assuntos regulamentares) com orientação produtiva. Considera-se que a capacidade científica instalada e sedimentada no efetivo de oficiais farmacêuticos do Exército é capaz de dar resposta às necessidades específicas do fracionamento de plasma e outras. No entanto, alerta-se para a necessidade de congregar conhecimento multidisciplinar atualizado e adaptado à realidade específica de produção de medicamentos derivados do plasma. Nessa linha considera-se recomendável, a inclusão do Laboratório Militar na 2ª fase do procedimento concursal em curso para fracionamento do plasma português.

### 1.9. Modelo organizacional do Laboratório Militar

O Laboratório Militar, que tem o estatuto de Estabelecimento Fabril do Exército, prossegue missões no âmbito da Defesa Nacional com relevância direta para a Saúde.

A futura estrutura organizacional a estabelecer para o Laboratório Militar terá de ser regulamentada por um estatuto próprio e estar dimensionada e organizada para, por um lado, cumprir as missões intrínsecas do Exército e das Forças Armadas e por outro, dar resposta às complexas missões que agora se estudam no âmbito da Saúde.

Dado o volume de negócios estimado para este projeto de fracionamento do plasma (a que se juntam as tarefas decorrentes dos Objetivos Gerais 2 e 3) e o reforço da importância estratégica da sua missão para a soberania de Portugal, coloca-se o desafio de desenhar uma estrutura capaz de responder a estas exigências e, cumulativamente, às operacionais relacionadas com a satisfação das necessidades do Exército e das Forças Armadas, incluindo as administrativas relacionadas com a capacidade de operação dos recursos materiais e humanos existentes e a contratar, e, finalmente, de fazer face aos apertados imperativos legislativos, uma vez que irá operar num meio concorrencial, com leis e regulamentos muito rigorosos e específicos. Identifica-se também como necessário que a futura estrutura do Laboratório Militar detenha autonomia administrativa e financeira, única forma de assegurar a flexibilidade e independência necessárias à sua futura missão.

### 1.10. Síntese conclusiva

O sangue, e alguns dos componentes e derivados que resultam do seu processamento e fracionamento são hoje considerados pela OMS como medicamentos ou produtos essenciais, isto é, são fundamentais para satisfazer as necessidades prioritárias de saúde da população. A análise efetuada ao mercado mundial e nacional permite concluir que se configura um

previsível aumento do consumo de medicamentos derivados do plasma, reforçando a ideia da existência de um elevado potencial de crescimento para este mercado, no curto/médio prazo, com especial incidência para o da imunoglobulina e também, confirma que no curto prazo não se antevê a possibilidade de obtenção destes medicamentos, utilizando técnicas de recombinação genética.

No que respeita ao mercado nacional, constata-se que o volume estimado de matéria-prima ronda os 80.000L/ano. Este volume não representa a real capacidade do País enquanto fonte de plasma, uma vez que foi possível observar que as Recomendações do Conselho da Europa ainda não se encontram totalmente implementadas, nomeadamente, aquelas que dizem respeito à existência de complementaridade entre o programa de dádiva de sangue total, já existente, e um programa de plasmaférese que, até á data, ainda não foi implementado.

Relativamente aos custos de construção e operação de uma unidade de fracionamento portuguesa, considerando a realidade do País, conclui-se pela necessidade de projetar uma unidade com capacidade de fracionamento de 200.000 a 250.000L/ano e produção dos 4 principais medicamentos (imunoglobulina, albumina, fator VIII e fator IX), recorrendo ao fracionamento através de métodos de Cohn.

Para a construção de uma infraestrutura com estes requisitos, estimou-se a necessidade de um investimento de cerca de 360 milhões euros, a investir de forma faseada em 8 anos, e custos operacionais na ordem dos 20 milhões euros/ano.

O Grupo de Trabalho conduziu uma análise de rentabilidade que, forçosamente, deve ser encarada como sumária, uma vez que a análise financeira do projeto não fazia parte dos objetivos traçados. Em caso de decisão de aprofundar este modelo de construção de uma unidade de produção, os valores mencionados devem ser confirmados por especialistas da área financeira.

Os dados analisados permitem extrair a conclusão que nos cenários de fracionamento de 166.000L e 200.000L/ano, o investimento inicial seria amortizado num prazo de 11 e 8 anos, respetivamente.

Relativamente às condições técnico-científicas do Laboratório Militar identifica-se a necessidade de se encontrar um parceiro estratégico que possibilite um processo de transferência tecnológica, diminuindo desta forma os tempos de desenvolvimento e validação de processos e infraestruturas e permitindo abreviar etapas relacionadas com os requisitos de produção a alcançar, com as formalidades regulamentares a cumprir e com as

regras de validação de efeitos terapêuticos a instituir, com vista à obtenção de um produto final registado.

Por último, conclui-se que a atual estrutura do Laboratório Militar deverá sofrer adaptações, mantendo um estatuto que lhe assegure a autonomia administrativa e financeira, de forma a por um lado, cumprir as missões intrínsecas do Exército e das Forças Armadas, e por outro, dar resposta às complexas missões que agora se estudam no âmbito do apoio à Saúde.

**2. Objetivo Geral N.º 2 - Identificar os medicamentos que podem ser produzidos pelo Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e/ou por serem utilizados em quantidades reduzidas, determinando os mecanismos de articulação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde.**

### **2.1. Considerações de âmbito geral**

A produção de medicamentos tem sido desde a criação do Laboratório Militar, em 1918, um contributo essencial do Exército para a Defesa Nacional (Ministério da Defesa Nacional, 2015).

O Laboratório Militar apresenta uma flexibilidade produtiva ímpar, com capacidade de produzir pequenos lotes de medicamentos, em resultado de uma estrutura desenhada para se adequar às necessidades de apoio sanitário da Defesa Nacional, garantindo autonomia, prontidão e eficiência às Forças Armadas, ao mesmo tempo que, tal como outras estruturas afetadas ao Sistema de Saúde Militar, prossegue missões com relevância direta para a Saúde Nacional.

A cooperação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde tem décadas, beneficiando já de sinergias resultantes da interligação com várias estruturas do Ministério da Saúde e Agentes de Proteção Civil, permitindo e materializando a aplicação de um dos princípios que presidem à organização das Forças Militares – o princípio do duplo uso.

Tendo subjacente que a satisfação das atuais necessidades na área do medicamento se reveste de importância estratégica para o país, importa então aprofundar e potenciar a cooperação existente, de forma a gerar ganhos e melhorar os rácios de eficiência das estruturas existentes.

Dessa forma, impõe-se a modernização do Laboratório Militar e da capacidade de produção para permitir o fabrico dos medicamentos necessários para apoio às entidades tuteladas pela área da Saúde, nomeadamente, aqueles que não se encontrem disponíveis no mercado nacional, mas que constituem uma lacuna terapêutica com potencial impacto negativo nos cuidados prestados aos doentes, salvaguardando-se dessa forma o interesse e saúde públicos.

Neste contexto importa consolidar a capacidade farmacêutica militar, concedendo-lhe um enquadramento legal específico que contemple e respeite os requisitos técnicos subjacentes à atividade farmacêutica a nível nacional e internacional. Importa ainda garantir

os mecanismos necessários à criação e/ou manutenção das infraestruturas e dos recursos humanos, os existentes, e de outros que se identifiquem como necessários.

## **2.2. Análise**

O Objetivo N°2 foca-se na necessidade de identificar medicamentos que, pelo seu baixo custo, ou pela baixa procura que têm, deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica, dando origem a lacunas terapêuticas. Os medicamentos identificados deverão passar a ser produzidos pelo Laboratório Militar, de forma a se assegurar o direito aos cuidados de Saúde devido a todos os cidadãos. Para que esta possibilidade se torne uma realidade, torna-se necessário modernizar e dotar o Laboratório Militar com os requisitos necessários para cumprir determinadas condições no âmbito técnico-científico, infraestrutural e legal.

Salienta-se que atualmente o Laboratório Militar já produz medicamentos com interesse nacional, como por exemplo os casos do cloridrato de metadona, isoniazida cápsulas e solução oral, cápsulas de dexametasona, solução oral de hidrato cloral, pomada de cocaína entre outros. Esta produção tem correspondido a solicitações de hospitais do SNS e tem sido acompanhada pelo INFARMED e terá que, naturalmente, evoluir para produção de acordo com as BPF. No entanto, as apresentações atualmente produzidas deverão ter a sua produção assegurada mesmo no decorrer dos trabalhos de modernização previstos.

### **2.2.1. Medicamentos com interesse de produção pelo Laboratório Militar**

Face ao exposto, e considerando a realidade atual do Laboratório Militar, o Grupo de Trabalho procurou identificar medicamentos que se enquadram no perfil acima traçado, produzindo uma lista inicial com oito medicamentos. Para que esta lista se mantenha válida em relação às necessidades reais dos doentes, torna-se essencial que o INFARMED identifique regularmente os medicamentos considerados em falta que se enquadram no perfil descrito, mediante análise do mercado hospitalar e reporte realizado pelas entidades tuteladas pelo Ministério da Saúde.

Tabela 8 – Lista inicial de medicamentos a produzir pelo Laboratório Militar

	Forma farmacêutica
Dexametasona	Oral
Fludrocortisona	Oral
Metoxsaleno	Oral Tópica
Minoxidil	Oral
Nitrato de prata	Tópica
Trientina	Oral
Isoniazida	Oral
Hidrato de Cloral	Oral

Fonte: (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

### 2.2.2. Legislação

O atual enquadramento legal do Laboratório Militar não faz referência explícita à possibilidade desta entidade produzir medicamentos para outros fins que não os relacionados com o cumprimento da sua missão militar.

Por outro lado, nos termos da legislação atualmente em vigor, para que um medicamento possa ser comercializado no mercado nacional, é necessário que cumpra os requisitos legais aplicáveis, de forma a se garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos (Anexo 2A).

### 2.2.3. Condições técnico-científicas e infraestruturais

Conforme já analisado neste relatório, a comercialização de medicamentos pressupõe a existência de uma autorização de fabrico desses medicamentos, porquanto o fabrico de medicamentos de uso humano e/ou medicamentos experimentais no território nacional está sujeito a autorização do INFARMED.

Os medicamentos têm de ser fabricados por entidade que possua autorização de fabrico e que cumpra as BPF e cumprindo os requisitos inerentes à obtenção de AIM, nas fases pré e pós-produção. Segundo as informações recolhidas junto de especialistas da indústria farmacêutica, os valores aproximados para o Laboratório Militar se modernizar e obter o certificado de BPF para as formas farmacêuticas de comprimidos, cápsulas e semissólidos (pomadas, cremes e emulsões), estimam-se na ordem dos 13,5 milhões de euros. No que diz respeito aos medicamentos injetáveis, existem variáveis que dificultam o cálculo, referindo-se a título de exemplo, a opção por tecnologia de isoladores, que poderá implicar um investimento inicial superior, mas com uma redução de custos operacionais e de manutenção, além de conferir um carácter de mobilidade e flexibilidade à produção de estéreis, característica favorável e desejável em ambiente militar. Portanto,



independentemente da opção tecnológica, o investimento necessário para implementar uma linha produtiva de injetáveis que cumpra com as exigências legais, estima-se na ordem dos 3,25 milhões de euros (este valor não inclui a atualização de equipamentos de controlo de qualidade já incluídos no valor anterior). Salienta-se que os valores referidos são aproximados, uma vez que no âmbito dos trabalhos do presente grupo foram apenas identificadas formulações orais e tópicas, não sendo ainda possível apurar volumes de produção anuais, o que influenciará significativamente estes dados. Com esta limitação presente, o cenário simulado para a obtenção dos valores foi o de uma indústria de pequena dimensão, mas com linhas dotadas de capacidade de produção multiproduto com as seguintes ordens de grandeza:

- Comprimidos/Cápsulas – lotes de 100.000 unidades;
- Soluções orais – lotes de 1000 litros;
- Estéreis ampolas de 1 a 10 mL – lotes 4,5 litros;
- Pomadas em embalagens de 5 a 1000 gramas – lotes de 200kg.

Para outros grupos farmacoterapêuticos, como antibióticos ou citotóxicos (medicamentos oncológicos), o seu eventual fabrico pelo Laboratório Militar só seria possível num horizonte mais alargado e, igualmente, mediante a implementação dos respetivos requisitos (investimento em infraestruturas que garantam os requisitos de produção, proteção do operador e do ambiente, etc.). No entanto, considerando as particularidades de fabrico e os extraordinários e elevados requisitos exigidos no espaço europeu para a produção destes grupos de medicamentos, nomeadamente antibióticos e, mormente, citotóxicos, não se antevê a possibilidade de fabrico em território nacional, parecer reforçado pela escassez de unidades fabris de antibióticos e pela total ausência de unidades de produção de citotóxicos na Europa.

O número de efetivos necessários, para além dos que agora se encontram ao serviço, estima-se em cerca de 20 técnicos, onde deverão estar incluídos mecânicos com vertente de manutenção de equipamento industrial, farmacêuticos especialistas em indústria, assuntos regulamentares, controlo de qualidade (microbiologia e química), pessoal especializado em garantia e gestão da qualidade, controlo de qualidade, operários de produção e administrativos. Salienta-se que o quantitativo apresentado poderá depender dos volumes de produção anuais.

#### 2.2.4. Caminho a seguir

Após obtida a certificação de BPF e emitida a respetiva Autorização de Fabrico pelo INFARMED, o fabrico de medicamentos poderá ser enquadrado nas seguintes possibilidades:

- Produção ao abrigo da AIM;
- Produção de medicamentos manipulados, devidamente contratados por entidades tuteladas pelo Ministério da Saúde, ao abrigo da certificação de BPF.

A concessão de autorização de fabrico a conceder ao Laboratório Militar deverá ser gradual, sendo numa primeira fase considerado apenas o fabrico de formas farmacêuticas não estéreis de “menor complexidade” (formas farmacêuticas líquidas, sólidas e semissólidas) evoluindo depois para o fabrico de todo o espectro de medicamentos considerados como necessários.

#### 2.2.5. Período para implementação

A fita de tempo expectável para a readaptação do Laboratório Militar à nova realidade, após disponibilização dos meios financeiros, humanos e dos equipamentos identificados como necessários, estima-se em, no mínimo, 24 meses articulados da seguinte forma:

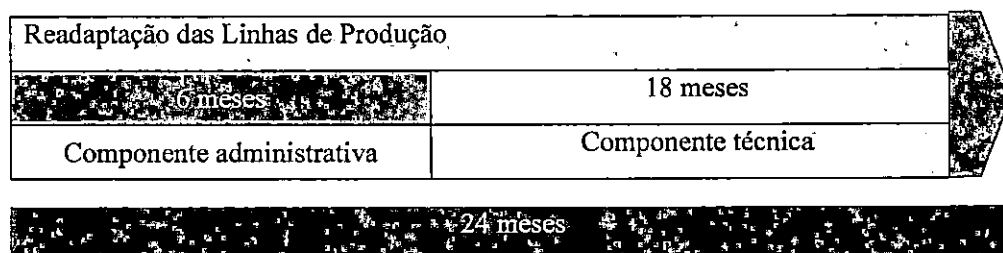


Figura 2 – Fita do tempo a readaptação das linhas produtivas

Fonte: (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017)

### 2.3. Síntese conclusiva

O Laboratório Militar apresenta uma flexibilidade produtiva ímpar, em resultado de uma estrutura desenhada para se adequar às necessidades de apoio sanitário da Defesa Nacional, ao mesmo tempo que prossegue missões com relevância direta para a Saúde Nacional. O Objetivo N°2 foca-se na necessidade de identificar os medicamentos que pelo seu baixo custo ou pela baixa procura deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica, dando origem a lacunas terapêuticas, pretendendo-se que passem a ser produzidos pelo Laboratório Militar de forma a se assegurar o direito aos cuidados de saúde devido a todos os cidadãos.

O grupo de trabalho procurou no decurso dos trabalhos identificar uma lista de medicamentos que se enquadram no perfil acima traçado, tendo logrado produzir uma lista inicial com oito medicamentos, que carece de atualização permanente. Para dotar o

Laboratório Militar dos mecanismos necessários para o cumprimento da legislação em vigor, na reestruturação identificada como necessária durante a análise ao Objetivo N.º2, recomenda-se que sejam redefinidas as suas atribuições e competências de forma a abranger, entre outras, a produção e a preparação de medicamentos, no cumprimento dos requisitos legais atualmente aplicáveis e, à semelhança do que acontece noutros países europeus, que sejam introduzidas as alterações legislativas no Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto) que permitam às Forças Armadas fazer uso da sua capacidade produtiva para dar resposta a assuntos de salvaguarda do interesse nacional e da saúde pública.

Relativamente aos aspetos relacionados com a produção, e considerando a informação recolhida junto de especialistas da indústria farmacêutica, conclui-se que para o Laboratório Militar modernizar as condições e produzir os medicamentos pretendidos, cumprindo as BPF, são necessários investimentos na ordem dos 16,75 milhões de euros.

Após disponibilização dos meios identificados como essenciais, estima-se serem necessários, no mínimo, 24 meses para se reunirem as condições para a concessão de autorização de fabrico, sendo que esta deverá ser gradual, de acordo com a forma farmacêutica a produzir.

Para outros grupos farmacoterapêuticos, como antibióticos ou citotóxicos (medicamentos oncológicos), o seu eventual fabrico pelo Laboratório Militar só seria possível num horizonte mais alargado e, igualmente, mediante a implementação dos respetivos requisitos. No entanto, considerando as particularidades de fabrico e os extraordinários e elevados requisitos exigidos no espaço europeu para a produção destes grupos de medicamentos, nomeadamente citotóxicos, não se antevê a possibilidade de fabrico em território nacional.

### **3. Objetivo Geral N.º 3 - Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas.**

#### **3.1. Enquadramento**

A natural evolução da ciência e tecnologia das últimas décadas incrementou as possibilidades e a probabilidade de utilização de agentes biológicos em conflitos futuros. Esta perceção é agudizada pela frequente ocorrência de ameaças de pandemias e epidemias que assolam vastas regiões continentais, como se tem verificado nestes primeiros anos do século XXI. Estas emergências de Saúde Pública, em muitos casos, demonstraram a magnitude do seu impacto negativo na economia e a sua capacidade de indução de medo nas populações, mas sobretudo evidenciam importantes fragilidades dos sistemas de resposta existentes (Gonçalves, et al., 2016).

Hoje é consensual admitir que o terrorismo, as pandemias e outros riscos sanitários, são alguns dos principais riscos e ameaças à segurança nacional, capazes de criar não só números significativos de vítimas, como de causar problemas de segurança adicionais pelo pânico que podem gerar (Governo de Portugal, 2013). Recentemente, temo-nos deparado com vários surtos de doenças infecciosas, desde aquelas que resultam de atos intencionais, como os ataques de carbúnculo (*anthrax*), até às que são fruto das epidemias ou pandemias de gripe humana e/ou animal.

Devido aos riscos substanciais para a saúde causados pela gripe, carbúnculo, outros agentes bacterianos, toxinas ou vírus, tem sido equacionado um *procurement* conjunto, em contexto europeu. No entanto, para além dos riscos inerentes à disponibilidade de medicamentos, quando necessários em larga escala num mundo global, um fator decisivo para a resposta eficaz a qualquer emergência de saúde pública, que envolva aqueles agentes ou perante uma situação com um número significativo de vítimas de trauma, é a capacidade de dispensar rapidamente antibióticos, administrar vacinas ou dispor de medicamentos de emergência, algo que, numa conjuntura financeira limitada, é improvável encontrar em qualquer estrutura, civil ou militar, uma vez que os seus recursos médico-farmacêuticos armazenados estão dimensionados para a realidade diária (Need, 2006) (CDC, 2017).

Independentemente das causas e circunstâncias, as lições aprendidas levaram vários países a adotar e adaptar os seus planos de contingência de forma a tentar mitigar os efeitos de uma qualquer ameaça na saúde pública. Uma das componentes deste processo de mitigação, sempre inacabado, tem sido a constituição de Reservas Estratégicas de

Medicamentos (REM), mais ou menos extensas e de âmbito regional ou nacional. Alheio à realidade de cada Estado, o objetivo primordial é o de fornecer um acesso rápido e confiável de artigos médico-farmacêuticos às vítimas ou doentes atingidos e, assim, permitir um tratamento ou profilaxia em tempo útil.

Na persecução da sua missão principal de participar, de forma integrada, na defesa militar da República e fundamentalmente vocacionado para a geração, preparação e sustentação de forças da Componente Operacional do Sistema de Forças, o Exército pode ainda participar em tarefas relacionadas com a satisfação das necessidades básicas e a melhoria da qualidade de vida das populações (Exército, 2017) Neste contexto, as capacidades de apoio sanitário das Forças Armadas constituem uma reserva para situações de catástrofe e calamidade e outras ameaças não-convencionais à saúde pública (Ministério da Defesa Nacional, 2015).

O Laboratório Militar, fruto da sua natureza, localização e implantação geográfica no território nacional, ao longo da sua existência, já por diversas vezes participou em iniciativas com objetivos similares aos que presidem à atual constituição da REM.

Assim, pretende-se com uma estratégia de colaboração interinstitucional, desenvolver e garantir a autonomia do Estado em situações de crise, ainda que por tempo limitado, na área do medicamento e do reabastecimento sanitário, ao mesmo tempo que, em situações de vida corrente, se desenvolvem capacidades materiais e imateriais e, assim, se contribui para a redução das vulnerabilidades numa área crítica como a da saúde, o que concorre decisivamente para os objetivos permanentes de política de saúde, segurança e defesa nacional.

### **3.2. Conceito**

A REM compreende um conjunto de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de apoio que concorram para a concretização do seu desígnio, armazenados e com disponibilidade imediata de forma a fazer face a uma qualquer situação excecional, em que o circuito normal deste tipo de artigos se mostre insuficiente, inconveniente, incapaz ou impossível.

### **3.3. Objetivo**

A REM pretende garantir a disponibilidade imediata dos artigos considerados críticos que podem ajudar a mitigar os efeitos de uma catástrofe natural, cenários de trauma generalizado, infeções bacterianas ou virais que resultem de contaminações acidentais ou intencionais, cenários de pandemias ou de ameaças nucleares, radiológicas ou químicas.

Portanto, pretende-se assegurar o acesso, em tempo útil, aos produtos farmacêuticos necessários para lidar com condições específicas de saúde pública, independentemente da sua disponibilidade no mercado.

### **3.4. Âmbito**

A REM destina-se a fazer face a situações de necessidade aguda de produtos farmacêuticos, em todo o território nacional (continente e regiões autónomas), garantindo o apoio sanitário quando, onde e sempre que necessário.

### **3.5. Composição e Quantificação**

A sua composição qualitativa e quantitativa inicial foi desenvolvida com base em cenários e situações tipo<sup>3</sup>:

- Trauma generalizado;
- Agressão por agentes Biológicos;
- Agressão por agentes Químicos e Radiológicos;
- Pandemia de Gripe (a constituir à ordem face aos dados epidemiológicos recolhidos);
- Programa de substituição opiácea.

Portanto, a REM é constituída por medicamentos anti-infecciosos, medicamentos usados no tratamento de intoxicações e trauma, antitoxinas, vacinas, equipamento de proteção individual e outros dispositivos médicos e produtos farmacêuticos, sem prejuízo da REM ser atualizada anualmente pela comissão de gestão.

Para além disso, face às circunstâncias atuais, considerou-se essencial incluir na REM o cloridrato de metadona, medicamento fundamental para garantir o funcionamento do programa de substituição opiácea em Portugal, com cerca de 30000 utilizadores diários.

Para a quantificação da REM (Anexo 3A), consideraram-se os cenários equacionados e os preços que constam do catálogo dos SPMS, atualizados a abril de 2017.

### **3.6. Gestão**

Considerando os pressupostos acima referidos, torna-se necessário dotar a REM de mecanismos de gestão e atualização permanente do modo a garantir a eficácia, eficiência e prontidão dos seus artigos ao mais baixo custo.

Nesse sentido, a constituição e gestão de uma REM que permita responder às necessidades agudas de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde é

---

<sup>3</sup> Trabalho realizado pelo Grupo de Trabalho da REM, em 2003, no âmbito da Comissão de Planeamento de Emergência da Saúde (CPES), em preparação para o Euro 2004 (REM, 2004), e o plano de contingência para a pandemia de gripe (M. Filipe, M. Soares, G. Freitas, C. Garcia, 2007)

um trabalho que requer um conhecimento técnico-científico especializado, diferenciado e uma dinâmica de atualização exigente e permanente. Assim, tal desiderato requer uma participação de diversas entidades tendo em vista a garantia de uma resposta coordenada, pelo que as entidades envolvidas na gestão da REM devem ser o Laboratório Militar, o INFARMED, a DGS, o IPST, a ACSS, o SPMS, o INEM e o SICAD.

Sempre que se mostre conveniente, podem ser convidados a colaborar outros elementos, a título individual ou como representantes dos serviços e organismos das áreas da Defesa Nacional e da Saúde, ou outras entidades com reconhecido mérito na matéria em causa.

As competências e responsabilidades da comissão de gestão, bem como as tarefas de manutenção da operacionalidade são abordados mais detalhadamente no Anexo 3A.

O fluxo definido para o bom funcionamento da REM será o seguinte:

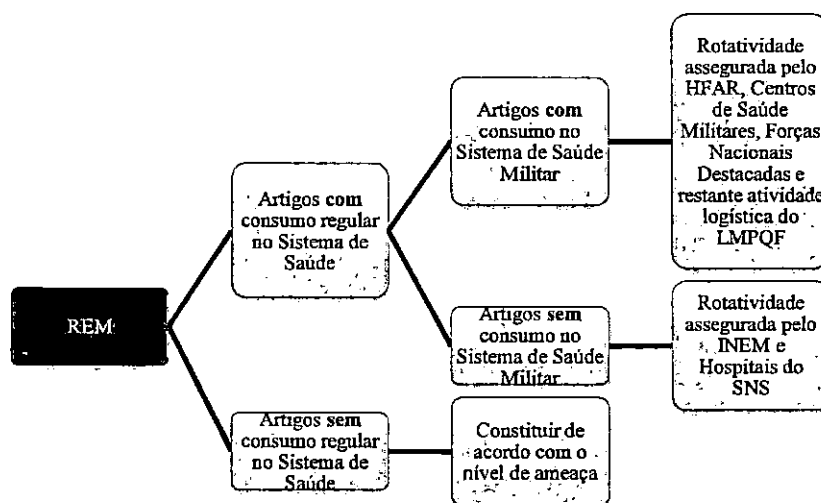


Figura 3 – Fluxo de articulação da REM

Fonte: (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento, 2017)

### 3.7. Enquadramento Legal

Tendo em vista uma gestão eficiente da REM torna-se necessário criar um diploma legal que concretize as responsabilidades de gestão, os fluxos e a constituição de uma comissão de gestão da REM. No Anexo 3C, inclui-se uma proposta de diploma legal para a criação da comissão de gestão da REM.

### 3.8. Recursos, investimentos e custos operacionais

Identificam-se as seguintes necessidades para a materialização da REM:

- Reforço de meios humanos, prevendo-se a necessidade de um farmacêutico e de um técnico de farmácia no Laboratório Militar;

- Obras de pequena dimensão e instalação de equipamento de monitorização das condições ambientais no Laboratório Militar, que permitam dotar os armazéns, já existentes, das condições legalmente exigíveis;

- Aquisição dos artigos que compõem a REM;
- Levantamento dos custos com a gestão logística da REM (transportes, operação, etc.) a efetuar pelo Laboratório Militar (suportados pelo Ministério da Saúde em modelo a aprovar).

### **3.9. Consumo e reposição da REM**

O processo administrativo de compra para reposição e pagamento dos artigos cabe à ACSS/SPMS, exceto a metadona, que é responsabilidade do SICAD, e a sua distribuição ao Laboratório Militar.

O prazo de validade dos artigos que compõem a REM implica a rotatividade da mesma, pelo que, importa garantir o seu consumo atempado, conforme fluxo apresentado na Figura 3, cabendo aos consumidores finais a manifestação da necessidade dos artigos.

Assim, o instrumento legal que implemente a REM e a sua gestão, deverá prever a forma como o SNS pode garantir a rotatividade dos artigos que não sejam consumidos no Sistema de Saúde Militar (SSM). Identifica-se também a necessidade de estabelecer o destino a dar aos artigos da REM que não sejam consumidos dentro do prazo de validade.

### **3.10. Síntese Conclusiva**

O Laboratório Militar reúne as condições técnicas e científicas, existindo a necessidade de melhoria de condições infraestruturais e reforço de meios humanos. Em estados de exceção, com o apoio das Forças Armadas, serão acionados os meios necessários para garantir o armazenamento e distribuição da REM.

Os artigos da REM são fornecidos, após manifestação de necessidade, ao consumidor final, cabendo à ACSS/SPMS os procedimentos administrativos de aquisição e pagamento, exceto no que diz respeito à metadona, que é responsabilidade do SICAD.



#### 4. Conclusões

Em resultado dos trabalhos conduzidos, foi possível concluir que o volume estimado de plasma, enquanto matéria-prima para fracionamento, disponível em Portugal, ronda os 80.000L/ano a partir de 2020, decorrente do cumprimento do Programa Estratégico Nacional de Fracionamento do Plasma Humano. Este volume não representa a real capacidade do país enquanto fonte de plasma, uma vez que nos foi possível observar que as Recomendações do Conselho da Europa ainda não se encontram totalmente implementadas, nomeadamente, aquelas que dizem respeito à existência de complementaridade entre o programa de dádiva de sangue total, já existente, e um programa de plasmaférese que, até á data, ainda não foi implementado.

Relativamente ao **Objetivo Geral Nº1**, conclui-se que o Laboratório militar não dispõe das infraestruturas necessárias para o tratamento industrial do plasma português, sendo necessária a construção de uma unidade de fracionamento que apresente uma capacidade de produção superior aos 166.000L/ano, caso se opte por avançar com esta estratégia.

Esta capacidade foi calculada com base na conclusão de que o fracionamento do plasma português disponível (80.000L/ano) permitiria assegurar apenas a autossuficiência nos medicamentos fator VIII, fator IX e albumina, sendo que a autossuficiência em imunoglobulina seria atingida apenas com o fracionamento de 166.000L/ano. Para se atingir este valor, são necessários cerca de 86.000L/ano adicionais de plasma, obtidos por plasmaférese ou por aquisição de matéria-prima no mercado internacional. Através da plasmaférese, tendo em conta que seriam necessárias aproximadamente 115.000 dádivas/ano a obter em centros especializados de colheita, estima-se que esta seja uma realidade passível de ser implementada num horizonte temporal superior a 10 anos.

O Grupo de Trabalho analisou a construção de uma unidade fabril com capacidade de fracionamento de 200.000 a 250.000L/ano e produção dos 4 principais medicamentos derivados do sangue (imunoglobulina, albumina, fator VIII e fator IX), recorrendo ao fracionamento através de métodos de Cohn.

Para a construção desta infraestrutura, estimou-se a necessidade de um investimento de cerca de 360 milhões euros, a investir de forma faseada em 8 anos (4 anos para construção da infraestrutura e 4 anos para ensaios clínicos).

Os custos operacionais estimados para esta infraestrutura orçam os 20 milhões euros/ano.

No sentido de aferir a rentabilidade do investimento elencaram-se 3 cenários para a produção dos 4 medicamentos de interesse para Portugal, fracionando numa unidade de produção nacional, 80.000, 166.000 ou 200.000L/ano. Os dados obtidos relativos aos cenários de fracionamento de 166.000L e 200.000L/ano (os únicos que garantiriam a autossuficiência do País nos quatro medicamentos considerados essenciais) permitiram concluir que o investimento inicial seria amortizado num prazo de 11 e 8 anos, respetivamente. Os prazos estabelecidos para amortização poderão variar, em função de custos mencionados, mas não foram calculados nesta análise (ex: implementação de programa de plasmaférese).

Relativamente às condições técnico-científicas do Laboratório Militar para o tratamento industrial do plasma, conclui-se a necessidade de encontrar um parceiro estratégico que possibilite um processo de transferência tecnológica e científica, de forma a possibilitar a diminuição dos tempos de desenvolvimento e validação de processos e infraestruturas, relacionadas com o fracionamento.

Nesse sentido, o Laboratório Militar deverá ser incluído na 2ª fase do procedimento concursal em curso para fracionamento do plasma português, de forma a permitir a aquisição de conhecimento e a familiarização com as especificidades do tema. Na mesma linha, deve ser acautelado o estabelecimento das bases necessárias para uma futura parceria tecnológica.

Considerando as necessidades atuais, os cenários de fracionamento de 166.000 e 200.000L/ano irão produzir alguns medicamentos na quantidade necessária à autossuficiência nacional, e outros, por imposição do processo de fabrico, em quantidade que supera as necessidades atuais de consumo. Este fato apela à necessidade de ser estudada uma solução legislativa e de mercado para dar destino aos medicamentos excedentes.

No que diz respeito ao **Objetivo Geral Nº2**, o grupo de trabalho procurou identificar a lista de medicamentos que se enquadravam no perfil deste objetivo, tendo logrado produzir uma lista inicial composta por oito medicamentos.

Conclui-se que o Laboratório Militar reúne as condições técnicas e científicas para a sua produção, identificando-se a necessidade de se proceder a um investimento na ordem dos 16,75 milhões de euros para modernização das condições infraestruturais e a necessidade de um reforço dos meios humanos da instituição, de forma a possibilitar a obtenção de AIM.

Para a produção de outros grupos farmacoterapêuticos, como antibióticos ou citotóxicos (medicamentos oncológicos), o seu eventual fabrico pelo Laboratório Militar só seria possível num horizonte mais alargado e, igualmente, mediante a implementação dos

respetivos requisitos. No entanto, considerando as particularidades de fabrico e os extraordinários e elevados requisitos exigidos no espaço europeu para a produção destes grupos de medicamentos, nomeadamente citotóxicos, não se antevê a possibilidade de fabrico em território nacional.

Por último, em relação ao **Objetivo Geral N°3**, conclui-se que o Laboratório Militar reúne as condições técnicas e científicas, existindo a necessidade de melhoria de condições infraestruturais e reforço de meios humanos. Em estados de exceção, com o apoio das Forças Armadas, serão acionados os meios necessários para garantir o armazenamento e distribuição da REM.

Os artigos da REM serão fornecidos, após manifestação de necessidade, ao consumidor final, cabendo à ACSS/SPMS/SICAD os procedimentos administrativos de aquisição e pagamento.

## 5. Recomendações

Na sequência das conclusões apresentadas, efetuam-se as seguintes recomendações:

### **Relativamente ao Objetivo Geral N°1**

5. 1. No âmbito do procedimento concursal para fracionamento de plasma português em curso, seja tido em consideração o seguinte:

5.1.1. Que o IPST diligencie no sentido da inclusão do Laboratório Militar no referido processo;

5.1.2. Que se estabeleçam as diligências necessárias para as bases de uma eventual parceria tecnológica futura.

5. 2. Em caso de decisão de aprofundar o estudo com vista à construção de uma unidade de fracionamento do plasma em solo português:

5.2.1 Que as entidades competentes do Ministério da Defesa e da Saúde iniciem os estudos de implementação da capacidade e consolidação da análise de rentabilidade efetuada, numa perspetiva de sustentabilidade económico-financeira;

5.2.2 Que sob direção do IPST, se iniciem os estudos para a implementação de um programa nacional de colheita de plasma por aférese.

### **Relativamente ao Objetivo Geral N°2**

5.3. Que sob coordenação do INFARMED, se procedam às alterações legislativas necessárias para permitir às Forças Armadas fazerem uso da sua capacidade produtiva, em resposta a assuntos de salvaguarda do interesse nacional e da saúde pública.

5. 4. O Laboratório Militar apresente, num prazo de 90 dias, um plano consolidado para a modernização das suas condições infraestruturais de forma a possibilitar a produção e armazenagem dos medicamentos identificados.

### **Relativamente ao Objetivo Geral N°3**

5. 5. Que sob direção da DGS, se constitua e operacionalize a Reserva Estratégica de Medicamentos, nos moldes constantes no presente relatório, nomeadamente com a aprovação do diploma legal para o efeito.

### **Recomendações Gerais**

5. 6. Que sejam redefinidas as atribuições e competências do Laboratório Militar, materializando-as em estatuto próprio, de forma a se criarem as condições necessárias para a produção, a preparação e a gestão dos medicamentos identificados.

## Bibliografia

- Amaral, J. E. (2003). Fracionamento cromatográfico de plasma sanguíneo com isolamento de imunoglobulina G e sua subclasse IgG3 .
- Assembly, Sixty-Third World Health. (2010). Availability, safety and quality of blood products (WHA63.12).
- Bertolini, Goss, & Curling. (2013). *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*. John Wiley & Sons.
- Brodniewicz-Proba, T. (1991). Human Plasma Fractionation and the Impact of New Technologies on the Use and Quality of Plasma-derived Products.
- Burnouf, T. (1995). Chromatography in Plasma fractionation: benefits and future trends.
- Burnouf, T. (2007). Modern Plasma Fractionation.
- Burnouf, T. (2007). Plasma fractionation in the world: Current status.
- Burnouf, T., & Radosevich, M. (2001). Affinity chromatography in the industrial purification of Plasma proteins for therapeutic use.
- Burnouf, T., & Seghatchian, J. (2014). Go no Go in Plasma fractionation in the world's emerging economies: Still a question asked 70 years after the COHN process was developed!
- Cheginia, A., Torabb, S., & Pourfatollah, A. (2017). A successful experience of the Iranian blood transfusion organization in improving accessibility and affordability of Plasma derived medicine. *Transfusion and Apheresis Science*.
- Cheraghali, A., & Abolghasemi, H. (2010). Improving availability and affordability of Plasma-derived medicines.
- Cheraghali, A. (2012). Cost effectiveness of Iran national Plasma contract fractionation program.
- Comissão Europeia. (2011). *2nd 2nd Report on Voluntary and Unpaid Donation of Blood and Blood Components Report from the commission to the european parliament, the council. the european economic and social committee and the committee of the regions*.
- Decreto 2020, de 19 de março. Laboratório Militar de produtos Químicos e Farmacêuticos. s.l. : Diário do Governo, 1947.
- Dhingra, N. (2013). International challenges of self-sufficiency in blood products.

- Eandi, M., Gandini, G., Massimiliano, P., Pradelli, O., & Aprili, G. (2015). Plasma for fractionation in a public setting: cost analysis from the perspective of the third-party payer.
- Farmacopeia Europeia 5.0. (2005). Monografia Human Plasma (Pooled and treated for virus inactivation).
- Farrugia, A., & Cassar, J. (2012). Plasma-derived medicines: access and usage issues.
- Flan, B., & Arrabal, S. (2007). Manufacture of Plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: Precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal.
- Flesland, O., Seghatchian, J., & Solheim, B. (2003). The Norwegian Plasma fractionation project—a 12 year clinical and economic success story.
- Franchini, M. (2010). Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better.
- Gonçalves, João, Cravalho, Freitas, Antunes. (2016). Laboratório de Defesa Biológica: 10 anos de vida e 10 anos no futuro. Lisboa : Revista Militar, Vol. 2571.
- Governo de Portugal. (2013). Conceito Estratégico de Defesa Nacional.
- General Electric. (2017). Technology Comparison.
- Grazzini, G., Ceccarelli, A., Calteri, D., Catalano, L., Calizzani, G., & Cicchetti, A. (2013). Sustainability of a public system for Plasma collection, contract fractionation and Plasma-derived medicinal product manufacturing.
- Gringeri, A. (2011). Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products.
- ICH Harmonised tripartite guideline. (1996). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1).
- INFARMED. (2015). Mercado dos Medicamentos derivados do Sangue e plasma - Análise ao Mercado Total Hospitalar.
- IPST. (2015). Plano Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano.
- Móra, Damas. (2009). A indústria Farmacêutica Militar - Nascimento, Ascensão e Decadência.. Lisboa : s.n.
- Mota Filipe, Meirinhos Soares, Graça Freitas, Crisitna Garcia. Planos Específicos: Vacinas e Medicamentos. s.l. : 2007
- Need, CAPT James T. (2006). Strategic National Stockpile Program: Implications for Military Medicine. s.l. : Military Medicine.

- Kovac, S., Yanga, X., Huang, F., Hixson, D., & Josic, D. (2008). Proteomics as a tool for optimization of human plasma protein separation.
- Lihme, A., Hansen, M., Andersen, I., & Burnouf, T. (2010). A novel core fractionation process of human plasma by expanded bed adsorption chromatography.
- Organização Mundial de Saúde - Expert Group. (2012). Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD).
- Organização Mundial de Saúde. (2005). WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma fractionation.
- Organização Mundial de Saúde. (2015). WHO Model List of Essential Medicines 19th List (April 2015).
- Parés, C., Martínez, M., Messeguer, J., & al., e. (2015). Manufacturing of Plasma-Derived Medicinal Qualification Process of Plasma Suppliers.
- Portugal, Governo de. Decreto 3864 de 16 de fevereiro. Farmácia Central do Exército. s.l. : Diário do Governo, 1918.
- REM, Grupo de Trabalho da. (2004). Reserva estratégica de Medicamentos. s.l.
- Report, C. C. (2015). An EU-wide overview of the market of blood, blood components and plasma derivatives focusing on their availability for patients.
- Robert, P. (2011). Worldwide Supply and Demand of Plasma And Plasma-Derived Medicines.
- Swedish Working Group. (1999). Review of Swedish blood plasma supply.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2001). Note for guidance on process validation.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use. (2004). Guideline on requirements for plasma master file (pmf) certification .
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2013). Standard operating procedure.
- The European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. (2006). Guideline on the scientific data requirements for a plasma master File (pmf) revision
- World Federation of Hemophilia. (2008). Contract fractionation.

### Assinaturas

Major-General Marco António Mendes Paulino Serronha (Exército - Coordenador)

---

Professor Hélder Dias Mota Filipe (INFARMED - Coordenador)

---

Tenente-Coronel Joaquim Manuel de Mira Branquinho (Exército)

---

Tenente-Coronel Mário Jorge Batista Duarte Pereira (Exército)

---

Major Paulo Fernando Coelho da Cruz (Laboratório Militar)

---

Capitão Francisco Alexandre Correia Sampaio (Laboratório Militar)

---

Dr.<sup>a</sup> Maria Gracinda Gaspar Sousa (IPST)

---

Dr. Carlos Manuel Barra Falcão (IPST)

---

Dr. Ângelo Ferreira da Silva (INFARMED)

---

Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça Gregório de Freitas (DGS)

---

Dr. João Castel-Branco Goulão (SICAD)

---

Dr.<sup>a</sup> Maria Helena Nogueira Freire Cortes Martins (INSA)

---

Dr. Artur Trindade Mimoso (SPMS)

---



## **Anexo IA — Análise do Mercado Internacional**

Estima-se que a procura mundial de medicamentos derivados do plasma, em 2009, foi de 11,8 mil milhões de dólares, sendo a distribuição mais significativa a seguinte: 46% imunoglobulinas endovenosas, 10% albumina e 9% fator VIII (Robert, 2011). Em 2010, as percentagens mantiveram-se inalteradas. (Report, 2015).

Cerca de 7% do plasma são proteínas, existindo mais de 1000 diferentes, mas apenas 26 possuem, até ao momento, valor terapêutico comprovado e de interesse (Cheraghali & Abolghasemi, 2010; Organização Mundial de Saúde, 2005) Estas 26 proteínas são comercializadas com mais de 30 apresentações diferentes (Cheginia, et al., 2017).

Nos últimos anos, a indústria do plasma tem desenvolvido um crescente número de produtos para o tratamento de grupos específicos de pacientes. Naturalmente, a procura e subsequente produção industrial dos derivados do plasma tem observado um crescimento progressivo, principalmente em imunoglobulinas, albumina, fatores de coagulação, anti proteases e colas de fibrina, aumentando de forma exponencial a procura de plasma, enquanto matéria-prima, pela indústria farmacêutica (Report, 2015; Burnouf & Seghatchian, 2014).

No global, em 2010, existiam 78 unidades de fracionamento em funcionamento, sendo 25 localizadas na China (onde existem mais 10, mas que operam esporadicamente), 26 na Europa e 8 nos EUA. A capacidade de fracionamento mundial estima-se em 48,4 milhões de litros/ano, sendo o volume de plasma recuperado apenas de 33,6 milhões de litros e destes apenas 4,5 milhões de litros são fracionados em unidades de fracionamento sem fins-lucrativos (Robert, 2011; Report, 2015). Em 2015, estima-se que cerca de 9,3 milhões de litros de plasma obtidos de dádivas de sangue foram rejeitados e, conseqüentemente, não aproveitados (Cheginia, et al., 2017). Os valores mais significativos de fracionamento estão nos EUA, com 9 milhões de litros, Europa com 8 milhões, China com 5,5 milhões, 0,9 milhões no Japão e 0,55 milhões na Austrália. (Burnouf, 2007). Ao observar estes valores podemos inferir que a capacidade de fracionamento instalada a nível mundial é superior à utilizada e que se tem verificado uma tendência crescente no volume de plasma fracionado a nível mundial, sendo que em 2014 estima-se ter sido de 35 milhões de litros, enquanto em 2004 havia sido de 25 milhões de litros (Burnouf, 2007; Burnouf & Seghatchian, 2014).

Cerca de 71% dos fracionadores europeus são privados e 29% são públicos (Cheraghali & Abolghasemi, 2010; Comissão Europeia, 2011).

Région	Pays
Amérique du Nord	États-Unis, Canada
Afrique	Afrique du Sud
Asie-Pacifique	Australie, Chine, Japon, Corée du Sud
Europe	Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Espagne, France, Hollande, Hongrie, Italie, Suède, Suisse
Méditerranée–Moyen Orient	Israël

Figura 4 – Distribuição mundial dos principais fracionadores da REM

Fonte: Burnouf, 2007

Tabela 9 – Distribuição europeia dos fracionadores (2011)

País	Número de unidades	Proprietário	Localização	Capacidade de fracionamento
Áustria	2	Baxter	Viena	Não Conhecido
		Octapharma	Viena	Não Conhecido
Bélgica	2	CAF-DCF público	Bruxelas	500,000
		Baxter	Lessines	Não Conhecido
Bulgária	1	Ministry of Health público	Sofia	Não Conhecido
França	4	LFB (2) público	Paris and Lille	1,4 milhão
		Octapharma	Strasbourg	1 milhão
		Sanofi Pasteur	Lyon	50,000
Alemanha	3	CSL Behring	Marburg	2 milhões
		Biotest	Dreieich	700,000
		Octapharma	Springe	650,000
Hungria	1	Kedrion	Gödöllő	200,00
Itália	3	Kedrion	Pisa and Nápoles	1 milhão
		Baxter	Roma	500,000
Polónia	1	Biomed público	Lublin	50,000
Espanha	1	Grifols	Barcelona	2,1 milhões
Suécia	1	Octapharma Nordie AB	Estocolmo	1,34 milhões
Holanda	1	Sanquin público	Amsterdão	800,000
Reino Unido	1	BPL público	Elstree (Londres)	750,000

Fonte: (Report, 2015)

A tendência do setor produtivo aponta para a privatização, aumento de capacidade de volume de fracionamento e aumento dos rendimentos produtivos (Robert, 2011).

Tabela 10 – Tendência mundial de colheita de plasma

Plasma collected for fractionation worldwide (1 × 1000).

Year	Recovered	Apheresis	Total
2005	7890	14,228	22,118
2007 (% increase)	8634 (10%)	17,984 (26%)	26,582 (20%)

Fonte: (Cheraghal & Abolghasemi, 2010)

Os medicamentos derivados do plasma têm um perfil de segurança e eficácia elevados, sendo a principal barreira à sua acessibilidade, principalmente em países emergentes, o custo elevado dos mesmos (Robert, 2011)

Os componentes sanguíneos e os medicamentos derivados do plasma constituem-se como dois grupos terapêuticos bastante distintos, considerados *life saving* ou indispensáveis para a qualidade de vida do paciente, que são obtidos através da dádiva de sangue e plasmáférese. Enquanto o sangue e os seus componentes são maioritariamente detidos por entidades públicas ou instituições sem fins lucrativos e obtidos através da dádiva voluntária e não remunerada, os medicamentos derivados do plasma são controlados por organizações não lucrativas (minoritariamente) e entidades privadas (maioritariamente) e o plasma por elas utilizado pode ser comprado num mercado aberto, que inclui doações remuneradas, como se verifica na Alemanha, República Checa, Áustria, Hungria e Reino Unido. Mais de 50% das necessidades de plasma da Europa são importados dos EUA, onde as dádivas também são remuneradas. Na Europa, 16 países já consideraram a hipótese de dar incentivos aos doadores voluntários (Bélgica, Bulgária, Roménia, Polónia, Estónia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Holanda, Espanha, Eslováquia e Reino Unido), que podem consistir em (Report, 2015):

- Reembolso de despesas médicas;
- Compensação de perdas de ganhos salariais;
- Vales para comida/mercearia/supermercado;
- *Check-up* físico gratuito;
- Dias de folga no sector público e no privado;
- Reembolso de despesas de deslocação;
- Pequenos presentes.

Cerca de 35% do plasma fracionado a nível mundial é obtido através da centrifugação do sangue total e cerca de 65% a 80% é obtido por aférese (Burnouf, 2007; Cheraghal & Abolghasemi, 2010; Burnouf, 2007; Farmacopeia Europeia 5.0, 2005).

A maior parte do plasma mundial é fracionado em países com economias bem desenvolvidas, onde os sistemas regulamentares estão devidamente implementados de forma a assegurar a qualidade e segurança dos produtos, através de processos rigorosos para o licenciamento/registo e farmacovigilância. Uma das maiores fontes de plasma mundial são as recolhas efetuadas através de doadores remunerados nos EUA e Europa, sendo o restante (aproximadamente 8 milhões de litros), plasma recuperado de dádiva voluntária e não remuneradas (Cheraghali, 2012; Burnouf & Seghatchian, 2014).

No caso da China, por exemplo, 100% das colheitas são efetuadas por plasmáférese efetuada por doadores remunerados (Cheraghali, 2012).

Os países em desenvolvimento, com perfil epidemiológico menos favorável, continuam a não despertar o interesse dos fracionadores internacionais, resultando num desperdício do seu plasma excedente dos seus programas de colheita e fracionamento de sangue total. Nestes países verifica-se a necessidade dos governos apoiarem programas que levem a uma melhoria deste perfil e incremento da qualidade dos seus serviços e circuitos de sangue. Alguns deles já ponderam investir neste setor e até mesmo chegar a fracionar o seu plasma, podendo constituir oportunidades (Burnouf & Seghatchian, 2014).

Quando comparamos dimensões de mercados de medicamentos derivados do plasma de outros Estados Membros com o português (dados de 2011), verifica-se que dentro da mesma ordem de grandeza de população (Portugal 10,3 milhões de habitantes e mercado de 55 milhões de euros – rácio 5,3) temos:

- Bélgica com 11,2 milhões de habitantes e um mercado de 81 milhões de euros (rácio 7,2);
- Suécia 9,8 milhões de habitantes e um mercado de 88,3 milhões de euros (rácio 9,0);
- Grécia com 10,8 milhões de habitantes e um mercado de 51,5 milhões de euros (rácio 4,8);
- República Checa com 10,5 milhões de habitantes e um mercado de 33,8 milhões de euros (rácio 3,2);

Entre os maiores consumidores, os valores são os seguintes:

- Alemanha com 81,2 milhões de habitantes e um mercado 900,5 milhões de euros (rácio 11,1);
- França com 67 milhões de habitantes e um mercado 508,6 milhões de euros (rácio 7,6);
- Itália 60,7 milhões de habitantes e um mercado 395,2 milhões de euros (rácio 6,5).

Estes dados não revelam, só por si, um potencial de crescimento do mercado português, mas servem para uma noção geral da situação na Europa.

Na Europa o histórico recente do fracionamento no setor público/sem fins lucrativos revela um acompanhamento da tendência agregadora de pequenos centros em instalações de maiores capacidades, como por exemplo a Saquin (Holanda) que agregou as capacidades da Cruz Vermelha holandesa, belga e finlandesa. Outros cessaram atividade, como por exemplo o Serviço Nacional de Transfusão de Sangue da Escócia e a Cruz Vermelha finlandesa.

Noutras regiões do globo existem países com projetos para unidades de fracionamento a decorrer, como por exemplo Índia, Brasil, Irão, Rússia e Arábia Saudita (Eandi, et al., 2015).

No que diz respeito a dadores, a Figura 5 possibilita uma visualização global dos dadores de sangue a nível mundial.

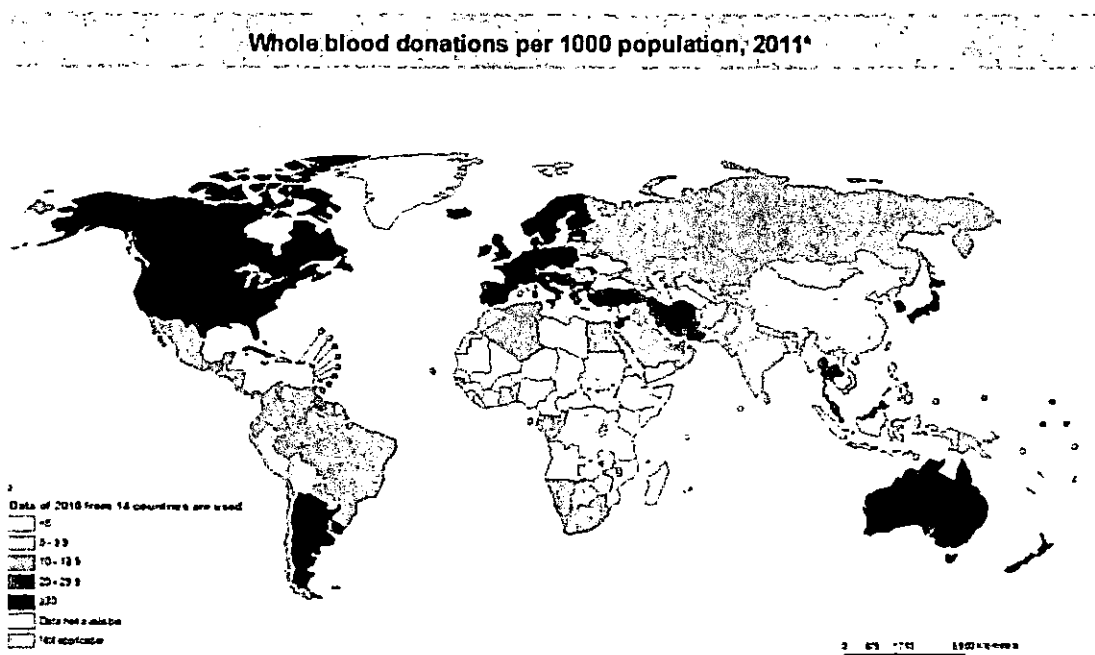


Figura 5 – Distribuição mundial de dadores de sangue (2011) com análise comparativa

Fonte: (Cheginia, et al., 2017)

Fracionadores privados:

- CSL Bering (Austrália)
- Biotest (Alemanha)
- Grifols (Espanha)
- Baxter-Shire (Irlanda)
- Kedrion (Itália)
- Orthoclinical Diagnostics (EUA)
- Octapharma (Áustria)

Fracionadores públicos ou sem fins lucrativos:

- CAF-DCF (Bélgica) (adquirida pelo LFB em 2016)
- Sanquin (Holanda) (faz parte do grupo LFB)
- LFB (França)
- BPL (Reino Unido). É de destacar que este fracionador é público e, devido ao historial recente, adquire todo o plasma que fraciona. O Reino Unido é autossuficiente em medicamentos derivados do plasma.

### Anexo 1B — Análise do Mercado Nacional

Portugal possuía uma percentagem de 2,936% de dadores de sangue, sendo a média europeia 2,938%, dados de 2010 (Report, 2015). De acordo com a OMS, em 2015, a média para países desenvolvidos era de 3,92% (Cheraghali, 2012). A tendência global de número de dadores e de dádivas em Portugal é decrescente, de acordo com o exposto na ilustração.

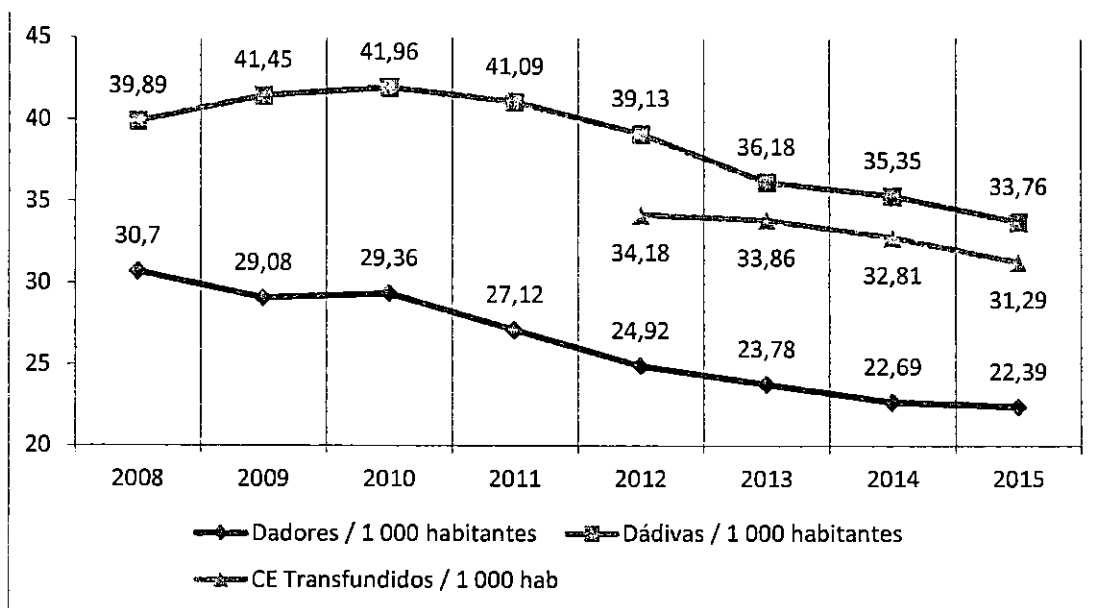


Figura 6 – Evolução da realidade portuguesa

Fonte: (IPST)

De acordo com informações do IPST, o volume de plasma disponível para fracionamento anual estima-se em de cerca de 80.000 L/ano (IPST, 2015).

Este volume não representa a real capacidade de Portugal enquanto fonte de plasma uma vez que as orientações previstas nas Recomendações do Conselho Europeu ainda não estão totalmente implementadas no que diz respeito a uma complementaridade entre o programa de dádiva de sangue total, já existente, e um programa de plasmaférese, até à data inexistente. É de salientar a potencial e significativa diferença entre os volumes de plasma obtidos por uma dádiva por plasmaférese e de sangue total, valores discriminados mais à frente. Além do exposto, há ainda que ter em conta as recentes orientações introduzidas pelo Programa Estratégico do IPST (IPST, 2015), podendo estas alterações conduzir a uma variação do volume de plasma para transfusão e para fracionamento.

Em relação ao mercado dos medicamentos derivados do plasma, em 2013, os principais custos encontram-se descritos na tabela 11, por medicamento.

Tabela 11 – Caracterização do mercado português

<i>Derivado do plasma</i>	<i>Gastos com aquisição</i>	<i>Quota</i>	<i>Gastos totais 2013</i>
Imunoglobulina IV	16.821.798 €	42%	39.740.469 €
Fator VIII	4.602.114 €	11%	
Albumina	3.405.575 €	9%	
Fator IX	2.297.700 €	6%	
Fator von Willebrand	900.742 €	2.2%	

Fonte: (IPST, 2015)

Ainda em relação ao mercado nacional e, de acordo com dados do INFARMED, a despesa anual em medicamentos derivados do plasma está refletida na tabela 12, onde se evidencia o peso de cada fornecedor para essa despesa bem como a evolução da despesa global. Deve ser salientado que a redução da despesa não significa uma redução de volumes consumidos (INFARMED, 2015).

Tabela 12 – Evolução do mercado português 2009-2014 por fornecedor e ano

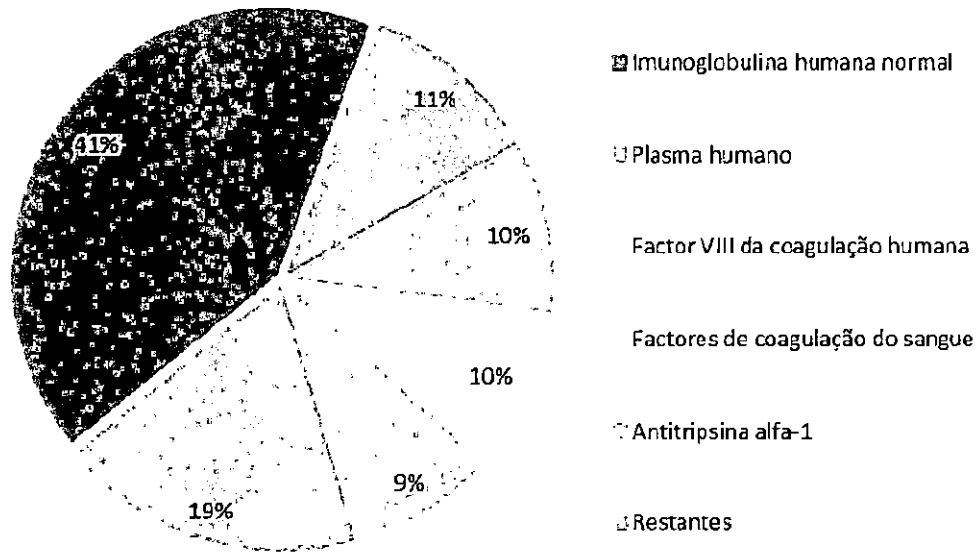
Titular AIM	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Octapharma	46.613.402	36.070.868	26.390.635	32.131.300	33.747.395	24.798.085
CSL Behring	3.298.511	5.945.768	7.421.911	6.740.834	7.201.200	16.707.587
Grifols Deutschland	2.973.490	3.860.800	4.675.200	4.380.070	5.675.427	4.803.274
Baxter Médico-Farmacêutica	2.130.500	2.820.125	3.476.243	4.344.683	4.217.940	3.940.729
Kedrion S.P.A.	1.546.251	210.584	1.199.834	1.221.171	1.500.401	2.141.506
Restantes titulares	4.165.747	12.226.702	16.409.738	7.177.840	4.400.427	2.556.014
Total	60.727.900	61.134.847	59.573.561	55.995.899	56.642.790	54.947.195

Fonte: (INFARMED, 2015)

Ao longo do período compreendido entre 2009 e 2014, este tipo de medicamentos representou 5% do mercado total de medicamentos em Portugal. Na Figura 7 podemos observar o peso relativo dos diferentes medicamentos derivados do plasma. Nesta Ilustração julgamos que a albumina se encontra dentro da entrada restante (INFARMED, 2015).



### Peso de cada DCI na despesa de 2014



Fonte: Taxa de Comercialização de Medicamentos (Infarmed, I.P.)

Figura 7 – Caracterização do mercado português, distribuição relativa por medicamento derivado do plasma

Fonte: (INFARMED, 2015)

### **Anexo 1C — Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma**

Considerando os modelos internacionais descritos e, em grande medida, devido à exigência e rigor associada a todo o processo produtivo e ao investimento associado, a produção e abastecimento de medicamentos derivados do plasma no mercado mundial apresenta diferentes modelos, todos eles com vantagens e inconvenientes.

É reconhecido que a implementação de medidas que visam a autossuficiência em sangue e seus derivados normalmente seguem uma linha de progressão, que vai desde os componentes sanguíneos para transfusão até ao fracionamento do plasma (Dhingra, 2013).

- **Importação de medicamentos derivados do plasma**

Apesar da abordagem da importação dos medicamentos derivados do plasma parecer a mais simples, tanto numa perspectiva duradoura como temporária, não se pode negar que envolve algumas dificuldades e riscos.

A crescente procura mundial e a possível, e provável, escassez mundial desta matéria-prima e de medicamentos derivados do plasma podem criar sérias agruras neste modelo. No caso de se verificar escassez global, é quase certo que as autoridades nacionais irão dar prioridade às suas necessidades nacionais e estabelecer restrições na exportação destes bens. Neste cenário, a importação poderá ser bastante dificultada ou, no limite, impossível. Normalmente, esta modalidade também representa despesa acrescida na aquisição, uma vez que os medicamentos são adquiridos ao preço que o mercado determina. Os grandes fracionadores colocam-se nos diversos mercados nacionais de acordo com os seus interesses empresariais o que leva a diferentes estratégias na obtenção de AIM, muitas vezes limitada aos produtos cujas vendas são mais significativas, excluindo deste circuito as terapêuticas de menor consumo, ou colocação no mercado apenas através de AUE.

- **Contrato de fracionamento**

Uma outra abordagem possível é o estabelecimento de contratos de fracionamento entre os Estados e empresas com a capacidade de fracionamento instalada. Normalmente, estes contratos são formalizados por períodos maiores do que 5 anos, protegendo-os de flutuações de curto prazo dos preços de mercado (Cheraghali, 2012) (Burnouf & Seghatchian, 2014). Em alguns casos, esta poderá ser uma modalidade que precede a criação de condições infraestruturais para o fracionamento pelo Estado.

No modelo de contrato de fracionamento, o plasma é assim enviado para o fracionador e este retorna os medicamentos derivados do plasma (Burnouf &

Seghatchian, 2014). Os termos destes contratos podem conhecer algumas variações que podem estar relacionadas com os quantitativos/rendimentos de produtos a obter da mesma quantidade de plasma inicial, garantias de que os produtos têm origem apenas no plasma fornecido, troca de produtos obtidos do plasma fornecido, mas excedentes de acordo com as necessidades do país e, conseqüente fornecimento de outros obtidos com plasma de outra origem, mas úteis para o país fornecedor. Na maioria das situações este tipo de contratos tem um período de preparação prévia complexa, que pode conduzir a um período de 1 a 3 anos até à sua implementação, possibilitando este período muitas vezes a disponibilização de mais plasma (36 meses de validade criopreservado) e dando tempo para cumprir os procedimentos associados aos requisitos das autoridades competentes. Estes contratos incluem, na maioria das situações, para além do fracionamento, o armazenamento e a distribuição, diminuindo o risco para o Estado na gestão cadeia logística e simplificando aspetos regulamentares, mas a preparação do caderno de encargos pode observar vários outros fatores como por exemplo testes NAT e serológicos, apoio no marketing e vendas, entre outros (Burnouf & Seghatchian, 2014).

Este tipo de contrato preconiza uma forte ligação entre fornecedor e fracionador uma vez que, apesar da fronteira de responsabilidades entre ambos estar claramente definida, todo o processo obriga a múltiplas auditorias e validações entre ambos. Os exemplos conhecidos revelam que este tipo de contratos poderá começar nos 10.000L/ano, mas mais comumente variam entre os 30.000 e os 50.000L/ano, não sendo conhecidos casos que excedam os 200.000L/ano. Como é expectável, estes contratos representam encargos para os Estados, mas normalmente são reportadas poupanças, uma vez que o seu estabelecimento está associado a realidades prévias de desperdício de plasma (Burnouf & Seghatchian, 2014).

As possíveis vantagens que se podem obter por um contrato deste tipo poderão ser: a melhoria organizacional dos serviços de sangue, para corresponder aos padrões exigidos pelos fracionadores; o não desperdício (Cheraghali, 2012) do plasma recuperado das dádivas de sangue total; a maior rapidez de acesso a medicamentos; alguma segurança no acesso, mesmo em alguns possíveis cenários de escassez; a menor necessidade de investimento; a flexibilidade de escolha de fracionador (Cheraghali & Abolghasemi, 2010); e medicamentos com um preço inferior aos de mercado comercial regular.

Dever-se-á ter em conta que o estabelecimento deste tipo de contratos levará obrigatoriamente à implementação um plano metódico que maximize a disponibilidade de plasma que um país seja capaz de produzir, envolvendo a criação de uma cadeia

Anexo IC

Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma

logística de frio validada que efetue a concentração do plasma regional num polo centralizador e posterior envio para fracionamento. Nesta abordagem deverá também ser planeada a possível metodologia de ação de contingência, para o caso de ocorrer algum problema relacionado com a produção do fracionador contratado, uma vez que nestas situações as empresas que poderão ser alternativas numa importação podem, nessa altura, apresentar alguma hostilidade e resistência na necessidade de compra e importação (Cheraghal & Abolghasemi, 2010). Na tabela 13 é apresentado o caso iraniano onde também são divulgados os preços dos medicamentos a praticar pós-fracionamento.

**Tabela 13 – Custos do plasma associado a cada produto ponderado com a necessidade para a produção de cada medicamento**

PDMP	Yield/L by contract fractionation	Average annual consumption	% market share met by contract fractionation	Average cost € 2010		Annual direct saving from contract fractionation US\$(2011)
				PDMP produced By contract fractionation	Imported product	
IVIg	4.5g	650 kg	% 100	29.5	40	8 million
FVIII	160 IU	140 mlIU	% 15	0.20	0.22	54,4000
FIX	200 IU	15 IU	% 100	0.21	0.25	77,7000
Albumin	24.5g	8500 kg	% 40	1.9	2.3	1.8 million

**Fonte:** (nPMP: national plasma-derived medicinal product; N.: number; g: grams; IU: international units; IVIg: polyvalent immunoglobulin for intravenous administration; ATIII: antithrombin III; PCC: prothrombin complex concentrates; FVIII: plasma-derived clotting factor VIII; FIX: plasma-derived clotting factor IX.). (Grazzini, et al., 2013)

**Tabela 14 –Exemplo iraniano de exercício de mais valias de contrato de fracionamento**

**Table IX - Suggested tariffs for plasma-derived medicinal products obtained by national plasma (nPMP) and corresponding values (in Euros) according to 2011 plasma-derived medicinal products production (number of vials).**

nPMP	Tariff (Euro)	N. of vials produced from national plasma	Value of products (Euro)
Albumin (10 g)	28.00	1,883,556	52,739,578
IVIg (5 g)	213.00	538,159	114,627,858
ATIII (1000 IU)	200.00	82,251	16,450,103
PCC (500 IU)	110.00	47,836	5,261,999
FVIII (1000 IU)	200.00	86,703	17,340,678
FIX (1000 IU)	200.00	9,717	1,943,352
<b>Total</b>			<b>208,363,568</b>

**Legend** nPMP: national plasma-derived medicinal product; N.: number; g: grams; IU: international units; IVIg: polyvalent immunoglobulin for intravenous administration; ATIII: antithrombin III; PCC: prothrombin complex concentrates; FVIII: plasma-derived clotting factor VIII; FIX: plasma-derived clotting factor IX.

**Fonte:** (Cheraghal & Abolghasemi, 2010)

Anexo IC  
Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma

Tabela 15 –Vantagens e desvantagens do contrato de fracionamento

<b>Contrato de fracionamento</b>	
<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Acesso rápido a medicamentos derivados do plasma nacional, sem os custos de investimento numa fábrica de fracionamento;	O sistema de colheita de sangue já deverá estar bem desenvolvido, preferencialmente de forma centralizada, com sistemas de controlo rigorosos;
Flexibilidade, na medida em que se um fracionador não cumprir com o contrato, é possível contratualizar com outro;	O custo de um programa de fracionamento é uma transação comercial com fins lucrativos;
O fornecimento nacional é mantido, mesmo durante períodos de rutura de <i>stock</i> , ou outras questões e segurança;	Problemas técnicos que afetem a fábrica de fracionamento, podem provocar sérios problemas de rutura de <i>stock</i> , caso não exista um plano de contingência preparado;
A fonte da matéria-prima é conhecida;	Um contrato de fracionamento pode gerar hostilidade por parte dos importadores de medicamentos derivados do plasma.
O plasma remanescente da dádiva de sangue total não é desperdiçado;	Uma eventual falha na ligação contratual entre a entidade responsável pelas recolhas e o fracionador, ao nível das obrigações estabelecidas e compromissos assumidos no contrato, poderá ser altamente prejudicial para a eficiência do mesmo;
A implementação do contrato pode melhorar o sistema nacional de colheitas de sangue/plasma, uma vez que o fracionador impõe o cumprimento rigoroso das boas práticas de colheita;	

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

• **Fracionamento nacional**

Quando um país possui serviços de sangue organizados e cumpridores das boas práticas e orientações, com capacidade de colheita por via de plasma recuperado e/ou de aférese, cria-se a oportunidade de produzir localmente medicamentos derivados do plasma. Apesar de à primeira vista este processo parecer altamente lucrativo deverão ser tidas em conta múltiplas variáveis. Nas últimas décadas, vários países tentaram obter autossuficiência em medicamentos derivados do plasma e instalaram as suas próprias unidades, na maioria das situações, unidades públicas. No entanto, mais tarde devido a problemas relacionados com a sua rentabilidade, relação custo/benefício e, principalmente, segurança dos medicamentos produzidos, essas unidades cessaram a sua atividade. Apesar disto, é de referir que o fracionamento local é, sem dúvida, a forma de obter com maior grau de segurança, acessibilidade aos medicamentos e autossuficiência.

Por estas razões, alguns países em vias de desenvolvimento têm optado pela adoção de políticas com linhas de tempo alongadas que podem vir a possibilitar a implementação desta capacidade localmente. Nestes países, ter esta capacidade instalada é não só um sinal de autossuficiência e segurança, mas também tem impacto no orgulho nacional e sentimentos de patriotismo.

Um contrato para fracionamento é a solução escolhida por diversos países, mas em algumas situações, o contrato de fracionamento foi uma primeira etapa, que serviu de rampa de lançamento, para numa segunda fase considerarem a construção de uma unidade de fracionamento local (World Federation of Hemophilia, 2008; Cheraghali, 2012).

A decisão de escolher entre um contrato de fracionamento ou construção de uma fábrica para fracionamento local, deve considerar alguns fatores:

- A implementação de fábricas de fracionamento envolvem um grande investimento de capital, alguns estudos referem investimentos de 50 a 100 milhões de dólares para a construção (engenharia, construção, equipamentos) para uma planta com capacidade mínima de fracionamento de 100.000 – 300.000L plasma/ano (World Federation of Hemophilia, 2008; Burnouf & Seghatchian, 2014), outros referem 60 milhões de euros para 200.000L/ano (Burnouf, 2007). No caso de uma unidade de fracionamento de 150.000L/ano a operar com métodos cromatográficos em exclusivo, os estudos apontam para um custo total de 170 milhões de euros (capacidade de produção de Imunoglobulinas, albumina, fator VIII, e fator IX) (General Electric, 2017);
- Em algumas situações o setor privado pode mostrar interesse em investir numa instalação destas, quando elaborado um acordo que assegure o seu acesso ao plasma local durante um período de tempo determinado (ex: 10 a 20 anos);
- As unidades de fracionamento são instalações de alta tecnologia que requerem operadores altamente qualificados e em constante atualização, para acompanhamento dos desenvolvimentos nos requisitos de segurança;
- As unidades de fracionamento requerem um volume de plasma para fracionamento adequado – mínimo de 100.000L/ano – para atingirem eficiência de custos (World Federation of Hemophilia, 2008);
- Os produtos finais da produção deverão ser submetidos a ensaios clínicos que acarretam risco, investimento e tempo.

A decisão de um estado se capacitar com esta autossuficiência de conhecimento e capacidade produtiva é um desafio não só ao nível tecnológico e regulamentar, mas

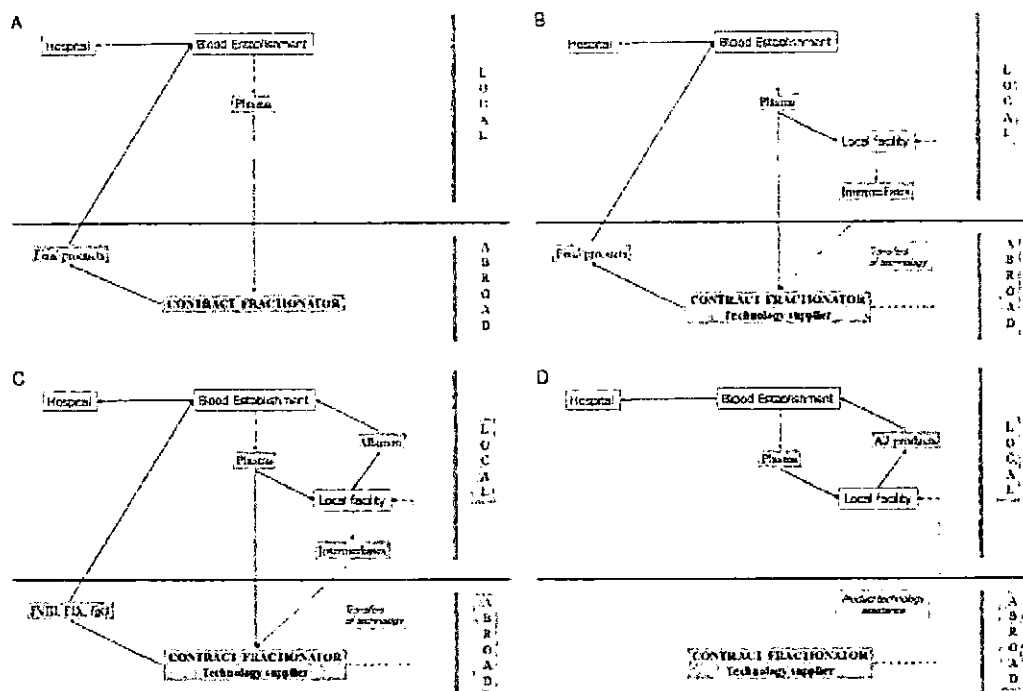
também financeiro. Para a implementação deste tipo de unidade deverá ser verificada uma coexistência de fontes de plasma, quer de plasma recuperado de dádivas de sangue como também, e provavelmente com maior peso, de plasma obtido por plasmaférese. A experiência demonstra que o estabelecimento de uma parceria de transferência tecnológica com um fracionador já existente representa uma maior probabilidade de sucesso na obtenção de produtos registados e licenciados.

A importância do papel do construtor não deve ser desconsiderada, devendo este já ter capacidades e experiência neste tipo de atividade. A formação de pessoal durante e após a construção da unidade é essencial, uma vez que essa formação deverá responder a requisitos que estão previstos nas exigências regulamentares no âmbito das boas práticas de fabrico e possibilitar, simultaneamente, a criação de documentação específica daquela realidade particular (Burnouf & Seghatchian, 2014; Anon., 2001; Anon., 2013). O projeto e construção de uma unidade de fracionamento é um processo complexo e exigente, sendo expectável um período de 36 meses.

- **Modalidade híbrida**

Outra possibilidade a equacionar é uma intermédia às anteriormente apresentadas. Desta forma, existe a possibilidade de criar infraestruturas que de uma forma faseada vão avançando na complexidade e na capacidade produtiva. Nesta situação, poderá haver recurso a parcerias tecnológicas com o intuito de reduzir riscos e períodos de desenvolvimento. O faseamento permite que exista uma formação gradual dos operadores, relacionada com as atividades produtivas, como por exemplo em fases críticas como o equilíbrio de condições e respetivo tamponamento dos *pools* iniciais de plasma, a fase de crioprecipitação, tecnologia de fracionamento com etanol, purificação cromatográfica, processos de inativação e remoção viral, enchimento assético, secagem a frio, controlo de qualidade e garantia de qualidade e, muito importante também, fasear o investimento a efetuar. Este modelo pode assentar inicialmente na obtenção de apenas um medicamento derivado do plasma ou até de produtos intermédios e estabelecer contratos temporários para os produtos intermédios que podem ou não estar englobado no contrato de transferência de tecnologia.

Anexo 1C  
Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma



Um processo faseado que permita uma produção local progressiva dos medicamentos derivados do plasma é visto como uma modalidade razoável para implementar um programa com sucesso. A Ilustração mostra um processo faseado, que compreende um período em que todos os produtos são produzidos fora com base num contrato de fracionamento (A), seguida de uma fase em que se preparam produtos intermediários localmente, com etapas finais de processamento fora (B), preparação de um primeiro produto (ex: Albumina) acabado localmente, enquanto as etapas finais dos restantes produtos continua a ser efetuada fora (C), e finalmente completar a produção de todos os produtos pretendidos localmente, com a assistência do fornecedor de tecnologia (D).

Figura 8 – Processo faseado de produção de medicamentos

Fonte: (Burnouf & Seghatchian, 2014)

• Exemplos internacionais conhecidos

No caso da Noruega (pouco mais do que 5 milhões de habitantes), dados de 2001, é reportado um caso de contrato de fracionamento durante um período de 12 anos, em que por ano foi pago um valor médio de 6,25 milhões de euros para o fracionamento, em média, de 50.000L/ano. O modelo económico consistia em os centros pagarem, individualmente, pelo fracionamento do plasma que recolhiam e depois teriam o benefício da venda aos hospitais dos medicamentos que esse plasma originou. O rendimento obtido apenas da venda do fator VIII permitiu obter o retorno do investimento do fracionamento total, o que trouxe proveitos para os centros de recolha. Ao longo do processo o modelo implementado permitiu gerar produtos em excesso, possibilitando a sua venda no mercado internacional e, assim, gerar proveitos adicionais. Neste exemplo, existia uma entidade gestora de todo o projeto que reunia o plasma de todos os 50 centros noruegueses (todos eles pertencentes a unidades hospitalares) que depois enviava para o



*Anexo 1C*  
*Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma*

fracionador, tendo este sido selecionado por concurso público, pelo que todos os produtos obtidos eram oriundos de plasma norueguês. Após fracionamento, essa entidade centralizava também as existências dos medicamentos derivados do plasma, gerindo-as e expedindo-as conforme as necessidades dos centros, de acordo com as boas práticas de distribuição. Esta abordagem permitiu que esta entidade gestora e os centros de colheita gerassem fundos que alocaram à investigação nas áreas da medicina transfusional. Para além disso, foi conseguido o patrocínio do fracionador para a realização de estudos clínicos, tendo sido assegurada a publicação de resultados independentes, por parte dos profissionais de saúde envolvidos (Flesland, et al., 2003).

Existem situações híbridas, como por exemplo a África do Sul, Cuba, Tailândia e Brasil, em que mesmo quando o país possui capacidade local, essa não gera medicamentos em quantidades adequadas para a autossuficiência, tendo de recorrer a importação dos restantes (Cheraghali & Abolghasemi, 2010).

Em 2012, o Brasil, com cerca de 4 milhões de dádivas de sangue total/ano, pode, em teoria, obter cerca de 500.000L/ano para fracionamento. No entanto, é conhecido que apenas consegue obter 200.000L/ano de plasma elegível para fracionamento, cumprindo os requisitos legais. Recentemente implementou um programa para tentar chegar aos 500.000L/ano, focado na melhoria do seu serviço de sangue. No entanto, estabeleceu um contrato de fracionamento (Cheraghali & Abolghasemi, 2010).

O Canadá estabeleceu dois contratos de fracionamento e possuía dois programas de colheita de plasma, um de recuperação e outro por aférese. Este país definiu o seu conceito de autossuficiência, consistindo na obtenção de 100% das suas necessidades de imunoglobulinas através de plasma canadiano. Passados 11 anos apenas conseguiu atingir 28% desse objetivo, o que levou ao abandono do mesmo (Burnouf, 2007).

No caso australiano, o plasma é fracionado localmente, mas, ainda assim, tem de importar medicamentos para complementar as suas necessidades. A grande preocupação australiana está relacionada com a acentuada tendência de subida de consumo de imunoglobulinas, que já observou anos em que o crescimento rondou os 14%, e estima-se que a necessidade possa duplicar de 2010 a 2016 (Burnouf, 2007).

Em relação ao Irão, este apresenta a maior taxa de consumo de fator VIII da zona Este do Mediterrâneo, sendo o seu consumo aproximadamente 5 vezes superior ao registado em países com um produto interno bruto semelhante. O Irão possui um contrato de projeto de produção e um contrato de fracionamento de 130.000L/ano, que poderá resultar na produção local (Cheraghali, 2012). Atualmente pondera fortemente construir

*Anexo 1C*

*Modelos de Obtenção de Medicamentos Derivados do Plasma*

uma unidade de fracionamento e, ao que tudo indica, o contrato de fracionamento estabelecido deverá incluir alguns aspetos relativos à transferência tecnológica para viabilizar a construção da futura unidade de fracionamento (Cheraghal & Abolghasemi, 2010). No caso iraniano o programa de fracionamento não recebe nenhuma verba do orçamento de Estado sendo economicamente viável através das receitas das vendas dos medicamentos derivados do plasma obtidos no final. O preço dos medicamentos é calculado com base nos custos operacionais de obtenção de plasma, fracionamento e manutenção de cadeia e infraestruturas logísticas. Estima-se que em 2011 este programa gerou poupanças na ordem dos 8,5 milhões de euros (Cheraghali, 2012).

Tabela 16 – Exemplos de países com contratos de fracionamento em vigor

Pays collecteur de plasma	Pays fractionneur
Brésil	France
Canada	États-Unis
Egypte	Corée du Sud
Grèce	Suisse
Hong-Kong	Australie
Inde	Corée du Sud
Luxembourg	France
Malaysia	Australie
Maroc	France
Nouvelle-Zélande	Australie
Norvège	Autriche
Pologne	Suisse
Taiwan	Ecosse
Tchéquie	Espagne, Autriche
Thaïlande	Corée du Sud
Tunisie	France

**Fonte:** (Burnouf, 2007)

## **Anexo 1D — Modelos de Processos de Fracionamento de Plasma**

Dentro da diversidade de processos associados à produção de medicamentos, existe um em particular que, provavelmente, lida com a tecnologia mais avançada e com os quadros regulamentares mais exigentes. Todo este investimento está diretamente relacionado com o facto de se tratarem de medicamentos oriundos de matérias-primas biológicas e, mais ainda, de matérias-primas oriundas do Homem.

A produção deste tipo de medicamentos, como de qualquer outro, terá de cumprir com rigor os requisitos gerais e específicos das boas práticas de fabrico, preconizando processos de validação, auditoria, registo, controlo, monitorização, padronização em processos pré, durante e pós fracionamento (Dhingra, 2013; Parés, et al., 2015).

- **Métodos de fracionamento**

Em relação aos métodos de fracionamento de plasma propriamente ditos, podem ser divididos tendo em conta os procedimentos adotados com vista a separação, precipitação e purificação dos produtos intermédios e acabados. De uma forma geral, dividem-se em métodos físicos (crioprecipitação/precipitação), físico-químicos (multifatorial) e cromatográficos (Organização Mundial de Saúde - Expert Group, 2012). A produção de cada lote envolve várias etapas de crioprecipitação, precipitação, cromatografia, diafiltração, ultrafiltração e filtração estéril. Os processos de extração devem prevenir riscos de ativação ou antigenicidade de proteínas e os efeitos secundários conhecidos destas (Burnouf, 2007) (Burnouf & Seghatchian, 2014).

De um modo simples, os processos mais comuns associados ao fracionamento estão ilustrados nas Figuras 9,10, 11, 12 e 13 (Burnouf, 2007) (Brodniewicz-Proba, 1991).

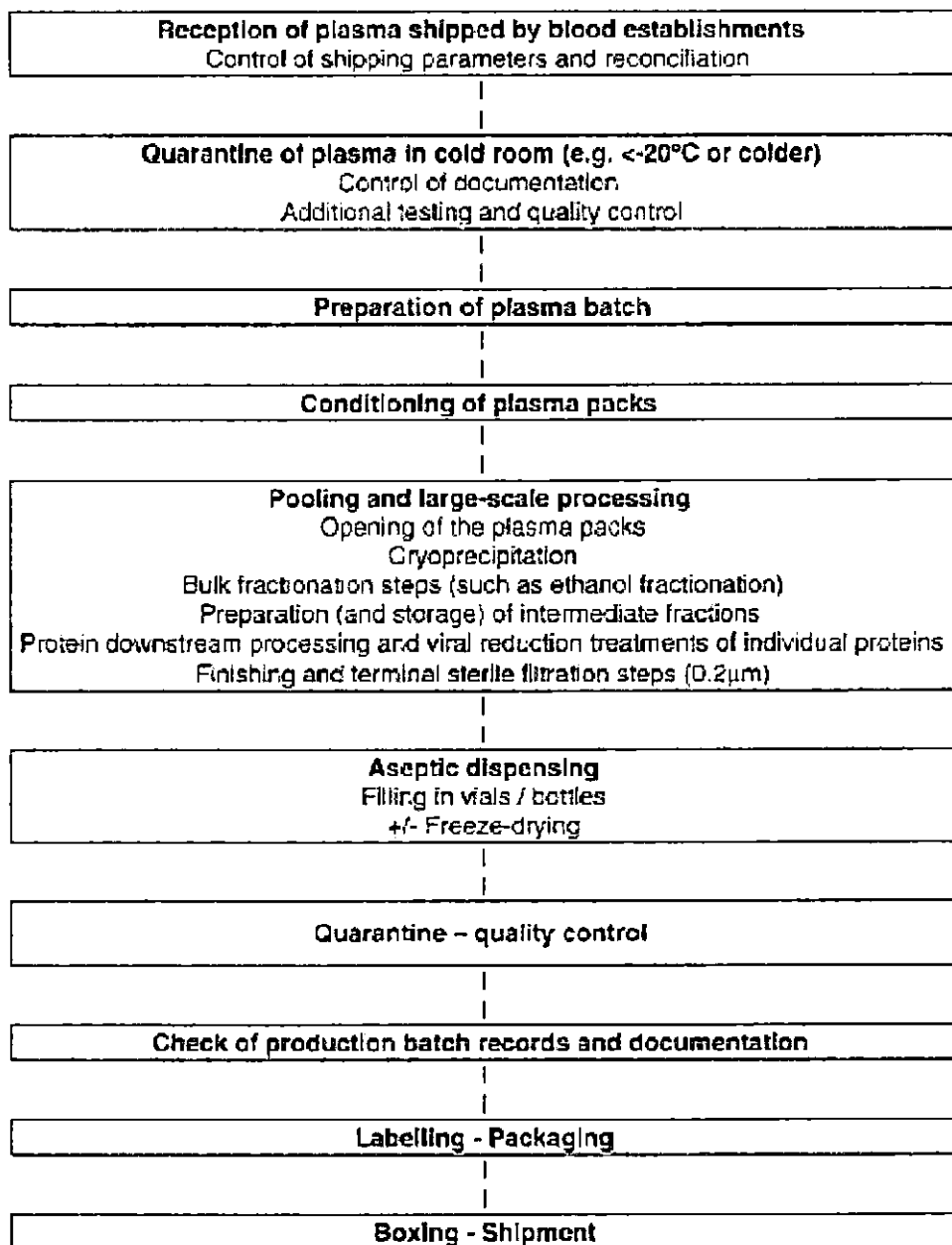


Figura 9 – Exemplo das etapas gerais de um processo de fracionamento pelo método de Cohn alterado

Fonte: (Burnouf, 2007)

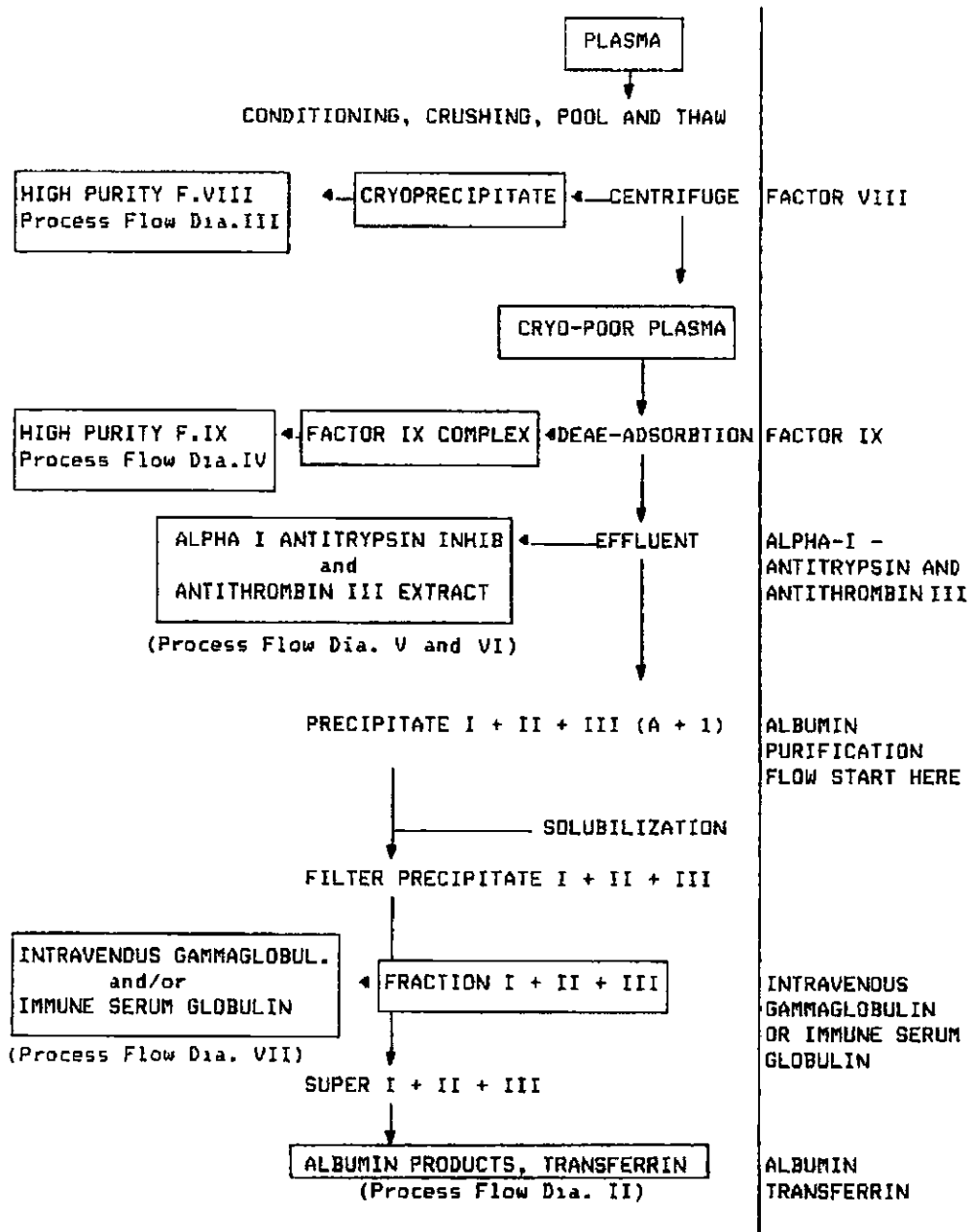
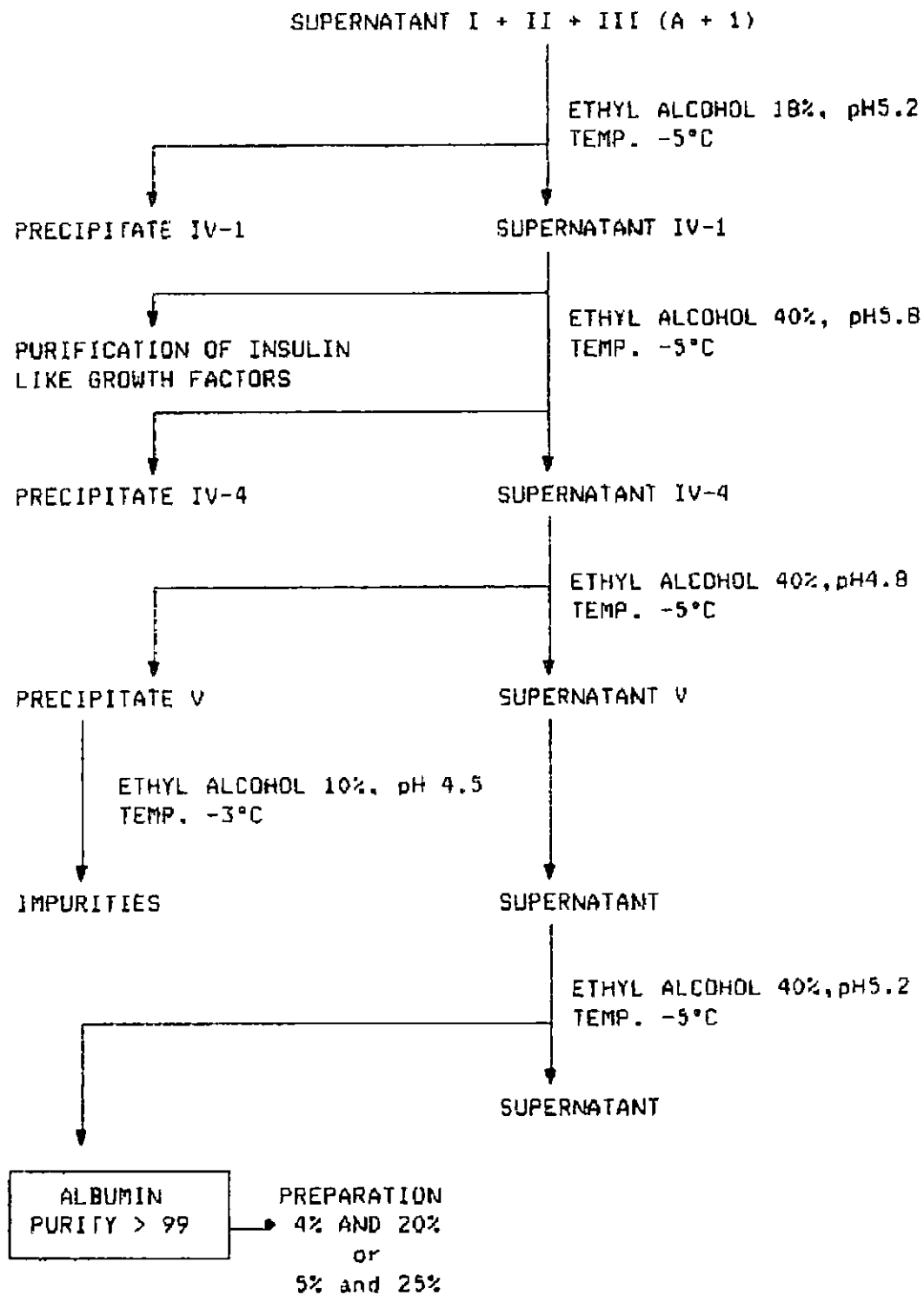


Figura 10 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler

Fonte: (Brodiewicz-Proba, 1991)



### Diagram II Albumin production flow—Cohn's method 6

Figura 11 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler

Fonte: (Brodniewicz-Proba, 1991)

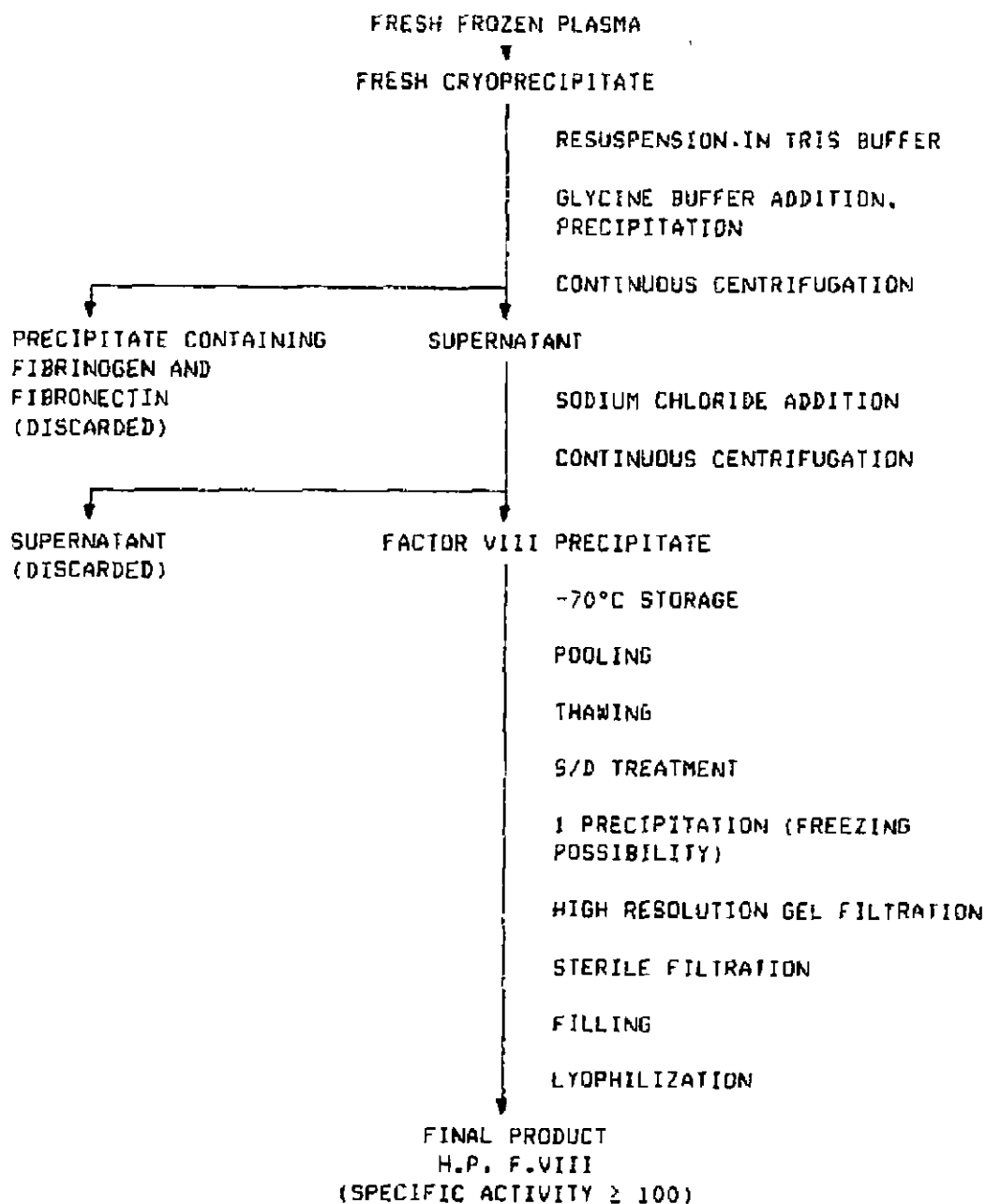


Figura 12 – Exemplo com descrição geral de algumas etapas do processo de fracionamento pelo método de Cohn, melhorado por Nitschmann and Kistler

Fonte: (Brodiewicz-Proba, 1991)

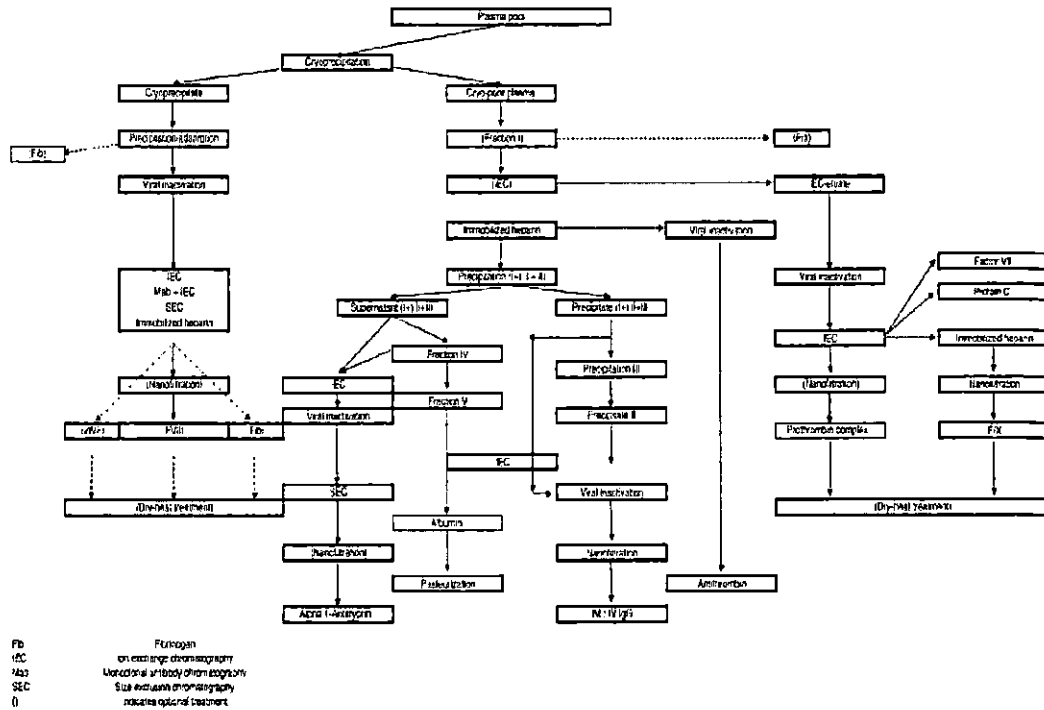


Figura 13 – Esquema de fracionamento por método de Cohn

Fonte: (Burnouf, 2007)

Em relação às metodologias produtivas a adotar, sabemos que os custos de construção podem variar tendo em conta o método e o grau de automatização a dar ao processo. Com um maior grau de automatização poderemos ter um preço inicial de construção mais elevado, mas que irá, certamente, resultar em poupanças nos custos operacionais relacionados com a mão-de-obra e possíveis erros humanos.

A nível mundial, a metodologia mais comum é a que utiliza o processo de Cohn, melhorado por *Nitschmann and Kistler*, onde se preconiza uma crioprecipitação e uma sedimentação baseada em gradientes de concentração de etanol, associados a diafiltração e ultrafiltração (Brodniewicz-Proba, 1991; Burnouf, 2007; Lihme, et al., 2010; Burnouf & Seghatchian, 2014). Na maioria dos casos este processo dispõe de processos cromatográficos associados, de forma a aumentar rendimentos e teores de pureza (Burnouf, 1995; Burnouf & Radosevich, 2001; Lihme, et al., 2010). Esta tecnologia, por ser mais comum entre os fracionadores já existentes, uma vez que, embora todos os métodos tenham variações intrínsecas à especificidade de produção de cada empresa, existem entre eles várias etapas



dos processos produtivos semelhantes, pode aumentar a probabilidade de estabelecimento de parceria de transferência tecnológica.

Portanto, o método de Cohn é o mais comum, uma vez que, como referido, o setor de fracionamento de plasma mundial é dominado por empresas privadas com naturais ambições de expansão da capacidade produtiva, com o propósito de incrementar rendimentos e rentabilidade com maximização de economias de escala, levando a que todas ultrapassem os 150.000L/ano de fracionamento, numa única unidade, como também descrito na Figura 9.

Na realidade portuguesa, a autossuficiência em imunoglobulina humana normal polivalente (principal agente e modelador de mercado) seria atingida apenas com o recurso ao fracionamento de 166.000L/ano (IPST, 2015).

Tabela 17 – Comparação de métodos de fracionamento conhecidos

Método/Análise	Vantagens	Desvantagens
Cohn / Cohn modificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor relação custo/rendimento num volume a fracionar superior a 150.000L</li> <li>• Método mais comum</li> <li>• Maior conhecimento levando a possíveis vantagens no registo dos produtos</li> <li>• Maior grau de familiarização das autoridades regulamentares</li> <li>• Menor consumo de reagentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições ambientais de trabalho abaixo dos 8°C</li> <li>• Grandes quantidades de etanol (matéria prima e resíduos)</li> <li>• Menor capacidade de automatização</li> <li>• Matérias-primas inflamáveis</li> <li>• Maior complexidade de medidas de segurança</li> </ul>
Cromatográfico (leito fluído expandido)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior capacidade de automatização</li> <li>• Menores custos operacionais</li> <li>• Não recorre a matérias-primas inflamáveis</li> <li>• Trabalho a temperatura ambiente</li> <li>• Menor complexidade de medidas de segurança</li> <li>• Menores custos operacionais</li> <li>• Menores custos de manutenção</li> <li>• Maior pureza dos produtos</li> <li>• Facilidade de variação de escala e maior flexibilidade da produção</li> <li>• Não utiliza solventes orgânicos (maior segurança e mais ecológica)</li> <li>• Menor probabilidade de efeitos adversos em doentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pior relação custo/rendimento para volume a fracionar superior a 150.000L</li> <li>• Menor conhecimento levando a possíveis desvantagens no registo dos produtos</li> <li>• Método menos comum</li> <li>• Menor grau de familiarização das autoridades regulamentares</li> <li>• Maior consumo de água/tampões</li> </ul>

Fonte: (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

• **Métodos de inativação/remoção viral**

A segurança viral dos medicamentos derivados do plasma é vital para todo o processo, sendo constatada esta preocupação em toda a cadeia pré fracionamento e durante os processos de produção (Kovac, et al., 2008; Farmacopeia Europeia 5.0, 2005). Os métodos de inativação/remoção viral e príónica têm de dar garantias de eficácia, devendo para isso serem validados (Brodniewicz-Proba, 1991; Burnouf & Seghatchian, 2014; The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001; ICH Harmonised tripartite

guideline, 1996) por procedimentos bem definidos (Kovac, et al., 2008; Burnouf & Seghatchian, 2014; The European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, 2006; The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use, 2004; The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2013), de modo a viabilizar todo o processo produtivo. Normalmente existem múltiplas etapas dedicadas em exclusivo à inativação viral ou pelo menos um dedicado à inativação viral associado a um outro de remoção (Burnouf & Seghatchian, 2014).

De uma forma descomplicada, os processos de inativação viral encontram-se descritos nas tabelas 18 e 19 (Burnouf, 2007).

Tabela 18 – Métodos de purificação utilizados em processo conhecidos

Method	Description	Separation principle	Application
Cryoprecipitation	Thawing of whole plasma; at +1°C to +4°C	Differential solubility at cold positive temperature	Precipitation of FVIII, VWF, and fibrinogen
Ethanol precipitation	Successive precipitation steps of cryo-poor plasma by Ethanol (10%-40%), under precise conditions of pH (ca 7.4-4.5), temperature (-3 to -6°C), protein concentration, and ionic strength Removal of precipitates by centrifugation or depth-filtration	Differential solubility in ethanol at cold negative temperature	Precipitation of fibrinogen, IgG, albumin, AAT, etc
Ion exchange chromatography	Binding of proteins on a solid support usually packed in a column. Can also be done as a batch process, eg, DEAE, QAE, CM...	Electric charge binding. Elution by increasing salt content or changing pH	Most coagulation factors, protease inhibitors, and anticoagulants
Afinity chromatography	Binding of proteins on a solid support most usually packed in a column; ligands include heparin, metals, and gelatin	Specific affinity ligand proteins. Elution usually by increasing salt content	AT, VWF, FIX, etc
Immunoaffinity	Binding of proteins on a solid support packed in a column. Ligands include murine monoclonal antibodies	Specific affinity antibodies-proteins. Elution usually by increasing salt content	FVIII, FIX, protein C
Size-exclusion chromatography	Injection of proteins on a solid support packed in a column	Separation based on differential molecular mass	AAT, FVIII
Ultrafiltration	Selective fractionation process on membranes of defined pore size that concentrates protein and removes low-molecular-weight solutes and salts	Separation based on differential molecular mass	All products
Microfiltration	Low-pressure cross-flow membrane process for separating colloidal and suspended particles in the range of 0.2 to 10 µm		All products

Fonte: (Burnouf, 2007)

Tabela 19 – Métodos de remoção/inativação viral utilizados em processo

Treatment	Products	Target viruses in-process treatment	Comments
<i>In-process treatment</i>			
Solvent-detergent	Coagulation factors (eg, FVIII, prothrombin complex, FIX, VWF, fibrinogen) AT IgG Fibrin sealants	E	No, or limited, protein denaturation The SD agents are removed by subsequent protein purification steps
Pasteurization	Coagulation factors (eg, FVIII, fibrinogen) IgG AAT AT	E Most NE	Protein stabilizers may limit viral inactivation B19 is heat resistant 10% to 30% loss of functional activity of coagulation factors
Vapor heat	Coagulation factors (eg, FVIII) C1-inh Fibrin sealants	E Most NE	As pasteurization
Low pH (pH 4) treatment	IgG	E	Most other plasma proteins lose functional activity at low pH
Caprylic acid treatment (<pH 5.5)	IgG and IgM	pH 4 sensitive NE	Most other plasma proteins lose functional activity at low pH
Nanofiltration	Coagulation factors (eg, FIX, FXI, FVIII, VWF) IgG AAT AT Fibrin sealants	E	Viral removal by size-exclusion mechanism depends upon virus size and shape, and nanofilter porosity
		E	
		NE	
<i>Terminal treatment</i>			
Pasteurization	Albumin	E NE	Only for a product withstanding liquid heat-treatment in the presence of small amount of stabilizers
Dry heat	Coagulation factors (eg, FVIII, FIX, prothrombin complex, FXI)	Some E	Inactivation of heat-resistant viruses depends on temperature and duration
		Some NE	Hardly inactivates B19 10% to 20% loss of functional activity of coagulation factors

E indicates enveloped; NE, nonenveloped.

Fonte: (Burnouf, 2007)

Logo, as unidades de produção devem ser cuidadosamente projetadas e construídas de modo a garantir os requisitos específicos das boas práticas de produção associadas a este caso particular. Assim sendo, as unidades dedicadas ao fracionamento devem possuir áreas identificadas e procedimentos de trabalho controlados de forma rigorosa com o intuito de evitar contaminações cruzadas de agentes patogênicos ao longo do processo de fabrico (Burnouf & Seghatchian, 2014).

Adicionalmente, este é um processo produtivo que necessitará de ter uma forte componente investigacional acoplada, não apenas direcionada ao aumento de rendimentos de produção, mas, principalmente, na constante pesquisa de melhorias na capacidade de inativação/remoção de possíveis agentes patogênicos conhecidos ou desconhecidos e que, podem, por isso, ter alguma probabilidade de transmissão através dos medicamentos finais, levando à procura de métodos de certo modo cautelares destas situações. Exemplos concretos que dão suporte a esta busca ininterrupta de melhoria são as novas ameaças

relacionadas com descobertas recentes de novos agentes patogénicos, como por exemplo o vírus West Nile, vírus dengue, vírus chikungunya, vírus sincicial respiratório, vírus da gripe aviária, coronavírus da síndrome respiratória e vírus da hepatite E (Flan & Arrabal, 2007; Burnouf & Seghatchian, 2014).

O controlo da qualidade associado a estes processos produtivos possui também uma forte carga de exigência adicional, associados ao controlo em processo e controlo final (Burnouf & Seghatchian, 2014).

- **Outras metodologias produtivas**

Um outro aspeto a considerar é o facto de, na atualidade, com a evolução das tecnologias de recombinação genética, ser possível obter alguns medicamentos através desta via, constituindo-se, cada vez mais, como uma alternativa ao fracionamento (Brodniewicz-Proba, 1991; Franchini, 2010; Gringeri, 2011; Burnouf & Seghatchian, 2014). Pode dizer-se que a recombinação genética poderá constituir uma ameaça à necessidade de obtenção de medicamentos pelo método de fracionamento do plasma, uma vez que a possibilidade de alterações na estrutura proteica e conformacional, intencionais, podem conduzir a ajustes com vantagens terapêuticas, como, por exemplo, o aumento de tempos de semivida e maior/menor ativação imunitária (como é o caso da inibição de FVIII por aloanticorpos) (Cheraghali & Abolghasemi, 2010; Franchini, 2010; Gringeri, 2011).

As diferenças no potencial terapêutico do mesmo medicamento oriundo pelas duas vias distintas geram acesa discussão na comunidade científica (Franchini, 2010) (Grazzini, et al., 2013) (Burnouf & Seghatchian, 2014).

No entanto, no caso das imunoglobulinas, será muito improvável num futuro próximo surgirem alternativas às obtidas por fracionamento, devido à sua variabilidade estrutural que acompanha a heterogeneidade das populações nas diferentes partes do globo. Para além disto, da procura crescente de medicamentos derivados do plasma resulta uma incapacidade dos métodos de recombinação genética conseguirem dar resposta suficiente aos países em desenvolvimento, pelo menos nos próximos anos. O caso da albumina, por razões de custo, também não encontra, para já, solução viável neste tipo de tecnologia (Cheraghali, 2012).

Para além dos dois métodos anteriormente desenvolvidos, existem novos processos em investigação baseados em processo de purificação multi-sequenciais com recurso à utilização de ligandos específicos, técnicas proteómicas, métodos mistos, processos com recurso a novos absorventes de alta densidade (Lihme, et al., 2010), eletroforese de elevada escala com membranas de porosidade controlada, *mini-pool* de inativação viral e

fracionamento proteico em sistema fechado e sistemas aquosos bifásicos utilizando misturas de polímeros, sais e água. No entanto, estas tecnologias necessitam de provar a sua consistência, segurança, eficácia e rendimento compatíveis com os métodos e escalas concorrentes (Kovac, et al., 2008; Burnouf & Seghatchian, 2014).

- **Custo da matéria-prima**

Os volumes de plasma obtidos por uma dádiva por plasmaférese situam-se entre 450 e 880ml e são superiores ao volume do plasma recuperado obtido por sangue total, que pode ser de 100 a 260ml (IPST, 2015; Burnouf, 2007; Burnouf, 2007). A média portuguesa de plasma recuperado por dádiva de sangue total é de 285ml. Em Portugal, o único preço conhecido, uma vez que não existe programa de plasmaférese, é o do plasma recuperado de sangue total. Neste caso o valor do plasma já se encontra estabelecido na portaria 234, de 7 de agosto de 2015, em 24,80€/unidade.

Para produzir um lote de medicamento estima-se que seja necessário um volume de plasma oriundo de entre 20.000 a 40.000 doações.

Ao contrário da indústria farmacêutica convencional, os custos de produção estimam-se em cerca de 30 a 65% do preço do medicamento derivado do plasma. Este facto ocorre principalmente devido ao elevado preço da matéria-prima (Cheraghali & Abolghasemi, 2010; Burnouf, 2007; Cheraghali, 2012; Farrugia & Cassar, 2012).

No caso italiano, o custo de plasma consoante a sua origem e com os custos de todo o processo de colheita e processamento atribuídos apenas a este componente, apresenta os seguintes valores médios (Eandi, et al., 2015):

- Sangue total – 113€/L;
- Aférese multicompetente – 183,05€/L;
- Plasmaférese – 283€/L.

No entanto, se for considerado o plasma recuperado de sangue total como um aproveitamento da produção de concentrados eritrocitários, o custo passa dos 113€/L para 26€/unidade (Eandi, et al., 2015). Noutra fonte, que relata o caso italiano, chega mesmo a referir que o preço de uma unidade de plasma recuperado pode variar, em média, entre os 10,89 a 26,55€ (Grazzini, et al., 2013). Outras fontes referem que o custo do plasma oriundo de plasmaférese varia entre 80 a 100€/L (Burnouf, 2007) e que o preço médio de um litro de plasma que cumpra os requisitos de fracionamento está entre os 60 e 100€ (Cheraghali, 2012).

Tabela 20 – Custo do plasma (matéria-prima) caso iraniano por unidade

Type of plasma (unit)	Tariff (Euro)
Plasma recovered from whole blood frozen within 6 hours of collection	20.64
Plasma recovered from whole blood frozen between 7 and 72 hours of collection	17.39
Plasmapheresis plasma	171.68
Multicomponent apheresis plasma	54.14

Fonte: (Grazzini, et al., 2013)

Tabela 21 – Caso iraniano; consumo médio de medicamentos derivados do plasma, na segunda coluna podemos observar o custo por g/U.I.

Product	g/I.U. bought on the market at the expense of NHS	Mean costs (€) per g/I.U.	g/IU obtained from national plasma	Value of national plasma (equivalent to commercial prices in €)
Albumin (g)	9,536,670	3	16,852,260	50,556,780.00
IVIg (g)	775,023	49.95	2,541,228	126,934,313.63
ATIII (IU)	40,941,500	0.28	74,517,000	20,864,760.00
PCC (IU)	1,861,500	0.29	21,844,000	6,334,760.00
FVIII (IU)	33,454,500	0.54	46,168,500	24,930,990.00
FIX (IU)	3,338,500	0.47	7,620,000	3,581,400.00
Total				233,203,003.63 (VAT incl.)

Fonte: (Grazzini, et al., 2013)

Desta forma, é facilmente compreensível o forte investimento por parte deste setor industrial em investigação no sentido de aumento de rendimentos de produção (Burnouf, 2007).

Em Itália as necessidades crescentes de medicamentos derivados do plasma conduziram a que se recorresse mais à aférese, uma vez que, muito embora os valores revelem um custo final do plasma superior, o volume disponível obtido por dádiva de sangue é em média 2,5 vezes superior. Adicionalmente, os autores do estudo revelam que os custos de aférese podem ser significativamente inferiores, caso o programa sofra alguns ajustes no que diz respeito, por exemplo, ao efeito de centralização e consequente maximização da utilização dos recursos materiais (Eandi, et al., 2015).

- **Ensaio Clínicos**

A questão dos ensaios clínicos é bastante importante para todo o processo de estudo de construção e viabilização de uma unidade de fracionamento de plasma, uma vez que, como para qualquer outro medicamento, o resultado daqueles condiciona a utilização terapêutica dos medicamentos obtidos.

O recurso ao estabelecimento de uma parceria tecnológica, com uma empresa detentora de um processo que permita a aquisição de conhecimento específico da sua realidade produtiva com vista à reprodução destes métodos e condições produtivas na nova unidade



de fracionamento a construir, poderá ser uma abordagem que simplifique o processo de registo dos medicamentos derivados do plasma a obter, conduzindo a poupanças de tempo e investimento.

De acordo com a empresa *General Electric* (General Electric, 2017) um ensaio clínico poderá demorar cerca de 4 anos. No entanto, este processo poderá decorrer em simultâneo com o avançar dos trabalhos de projeto e construção da unidade de fracionamento, o que poderá poupar tempo. Para tal, existem empresas especializadas em replicar processos em escala reduzida que permita obter produtos utilizáveis em ensaios clínicos, sendo estes processos desenhados de forma a terem um aumento de escala já planeado (General Electric, 2017).

net time to approval ~4 years

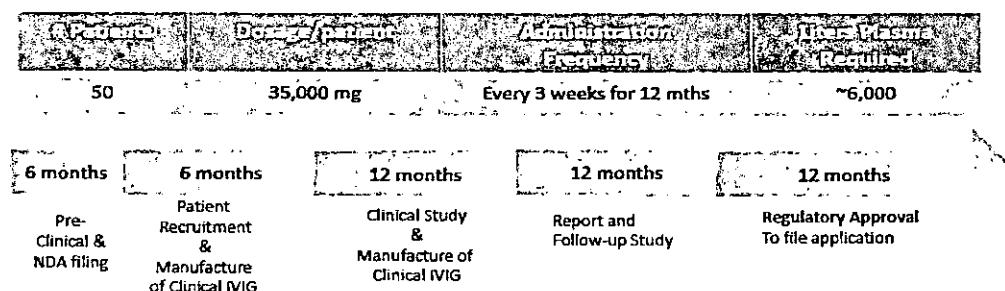


Figura 14 – Descrição geral de ensaio clínico para IgIV

Fonte: (General Electric, 2017)

Albumin – net time to approval ~4 years

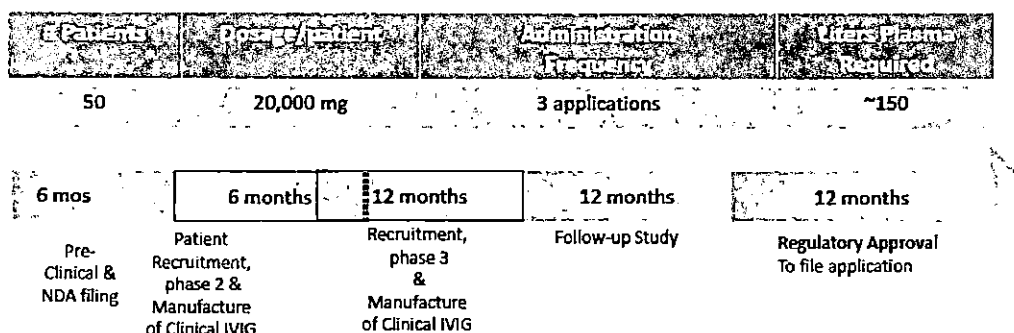


Figura 15 – Descrição geral de ensaio para Albumina

Fonte: (General Electric, 2017)

Anexo 1D  
Modelos de Processo de Fracionamento do plasma

Factor VIII – net time to approval ~4.0 years\*

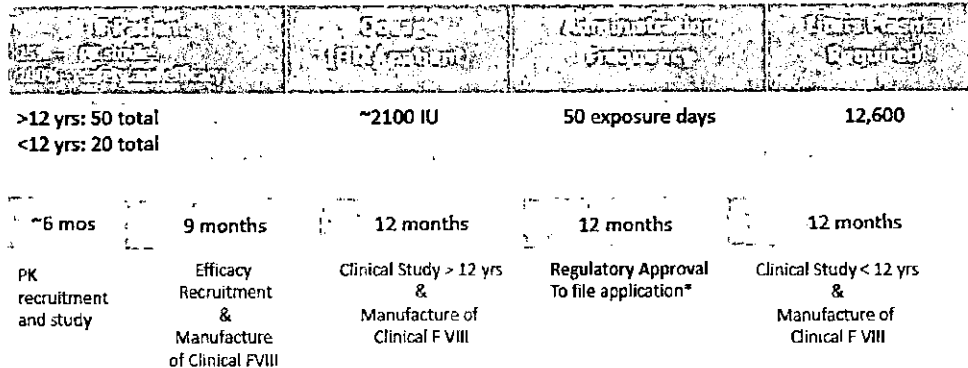


Figura 16 – Descrição geral de ensaio clínico para fator VIII

Fonte: (General Electric, 2017)

Factor IX – net time to approval ~4.0 years\*

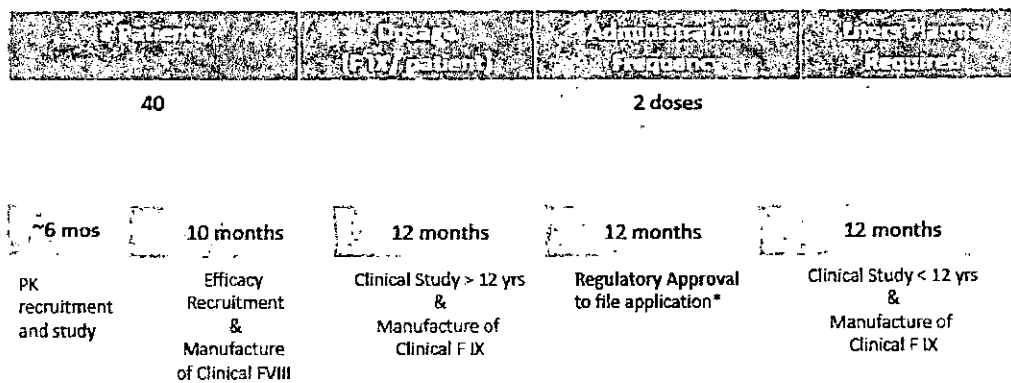


Figura 17 – Descrição geral de ensaio clínico para Fator IX

Fonte: (General Electric, 2017)

Tabela 22 – Descrição geral de ensaio clínico para medicamentos derivados do plasma

Product	Nb of Patients	Nb of Doses per Patient	Amount per dose (IU or mg per kg)	Average patient weight (kg)	Average dose per patient (IU or mg)	Nb of vials per dose	Total Amount of Product (IU or mg)	Nb of vials
IVIG	50	17	500	70	35,000	1.75	29,750,000	1,488
Albumin	50	3	285.7	70	20,000	1.6	3,000,000	240
Factor VIII	100	24	30	70	2,100	2.1	5,040,000	5,040
Factor IX	40	16	25	70	1,750	1.75	112,000	1120

Fonte: (General Electric, 2017)

	Year 1					Year 2					Year 3					Year 4								
	1	3	5	7	9	11	1	3	5	7	9	11	1	3	5	7	9	11	1	3	5	7	9	11
Facility																								
Project Start																								
Conceptual Design	█	█	█	█	█																			
Basic Design																								
Detailed Design							█	█	█	█	█													
Buildings, Site, HVAC, Plumbing							█	█	█	█	█													
Main Machinery and Equipment							█	█	█	█	█													
Process Installations																								
Mechanical Completion																								
Test Runs, Validation																								
Production Start																								
Clinical Production																								
Equipment Set-up	█	█	█	█	█																			
Process Validation																								
Manufacture Clinical Material							█	█	█	█	█													
Quality testing																								
Regulatory Approval																								
preClinical	█	█	█	█	█																			
File Submission																								
Study Start-Up Activities																								
Recruitment																								
Subject Participation																								
Close Out																								
Regulatory Review																								
Approval																								

Figura 18 – Descrição geral de fita de tempo com cruzamento de projeto e construção de unidade de fracionamento e ensaios clínicos

Fonte: (General Electric, 2017)

**As principais fases dos ensaios clínicos são:**

- Estudos pré-clínicos;
- Definição de metodologia a adotar para o ensaio clínico e definição de aspetos regulamentares;
- Submissão de processos;
- Elaboração e reunião de documentação e relatórios;
- Recrutamento de pacientes.

O investimento previsto para a realização de um processo deste tipo é de aproximadamente 65 milhões de euros (General Electric, 2017).

As indicações terapêuticas dos medicamentos derivados do plasma:

• **Imunoglobulina humana normal**

Indicações terapêuticas:

Terapêutica de substituição em:

- Síndromes de Imunodeficiência Primária tais como:
- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas;

- Imunodeficiência variável comum;
- Imunodeficiência combinada grave;
- Síndrome de Wiskott Aldrich;
- Mieloma ou leucemia linfocítica crônica associada a hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes
- Crianças com SIDA congénita e infecções recorrentes;

Imunomodulação:

- Púrpura trombocitopénica idiopática na criança ou no adulto em risco de hemorragia grave ou antes de cirurgia para correção da contagem de plaquetas;
- Síndrome de Guillain Barré;
- Doença de Kawasaki;
- Transplante alogénico de medula óssea.

- **Albumina Humana**

Indicações terapêuticas:

- Restauração e manutenção do volume sanguíneo circulante com evidência de hipovolémia e uso de colóide apropriado;
- A escolha de albumina em vez de um colóide artificial dependerá da situação clínica do doente, baseada em recomendações oficiais.

- **Fator VIII da coagulação humana**

Indicações terapêuticas:

Terapêutica e profilaxia da hemorragia na:


- Hemofilia A (deficiência congénita de Fator VIII);
- Deficiência adquirida de Fator VIII;
- Terapêutica dos doentes hemofílicos com inibidores anti-Fator VIII.

- **Fator IX da coagulação humana**

Indicações terapêuticas:

Rendimento e rentabilidade da produção;

- As proteínas mais abundantes no plasma são a albumina e as imunoglobulinas que estão presentes em concentrações de 35 e 10 g/L respetivamente, o que representa cerca de 80% do total de proteínas plasmáticas. Em menor quantidade encontram-se proteínas como a  $\alpha$ -1 antitripsina (AAT) (1,5 g/L) a antitrombina (AT) (300 mg/L) e os fatores da coagulação (Burnouf, 2007);



*Anexo 1D*  
*Modelos de Processos de Fracionamento de Plasma*

- Os rendimentos esperados de um litro de plasma são (Robert, 2011; Burnouf, 2007; Organização Mundial de Saúde, 2005; Cheraghali, 2012):
  - 22 a 28 gramas de albumina;
  - 3 a 5 gramas imunoglobulinas endovenosas;
  - 100 a 200 unidades internacionais de fator VIII;
  - 250 a 350 unidades internacionais de fator IX.

### Anexo 1E — Cadeia de Custódia

Considerando que se encontra a decorrer um procedimento de diálogo concorrencial a cargo dos SPMS com vista ao fracionamento do plasma português a entregar pelo IPST, o qual conduzirá à concretização do concurso durante o presente ano 2017;

Considerando que do Plano Operacional entregue à tutela no âmbito do Despacho 15300-A consta o contacto com os Serviços de Sangue dos Hospitais, durante o 1º semestre deste ano, com vista à sua envolvimento na 2ª Fase do Programa Estratégico Nacional de Fracionamento do plasma Português 2015-2019, a saber, o lançamento do procedimento concursal de fracionamento do plasma português (IPST e Hospitais);

Após concretização das condições infraestruturais, técnicas e industriais de fracionamento do plasma pelo Laboratório Militar, identificam-se abaixo os procedimentos a considerar (por ordem sequencial) com identificação da(s) entidade(s) responsável(eis):

- Colheita das unidades de sangue total e de plasma por Aférese – IPST e Serviços de Sangue dos Hospitais com autorização da Autoridade Competente para as atividades de colheita de sangue, em processo contínuo;
- Armazenamento das unidades de plasma fresco congelado (PFC) nas condições adequadas:
  - Câmaras de Frio do IPST de Lisboa, Porto e Coimbra – IPST;
  - Arcas congeladoras dos hospitais autorizados a colher - hospitais;
  - Procedimento de acordo com o Código dos Contratos Públicos visando contrato de fracionamento do plasma português – IPST /SPMS;
- Auditorias e criação de *Plasma Master File* junto da *European Medicines Agency* e posteriores atualizações – Laboratório Militar;
- Transporte do plasma das câmaras de frio do IPST para as câmaras de frio do fracionador – Laboratório Militar;
- Processo de fracionamento e produção dos medicamentos derivados do plasma português, objeto do contrato – Laboratório Militar;
- Obtenção junto do INFARMED de AIM para os medicamentos produzidos – Laboratório Militar;
- Entrega dos medicamentos derivados do plasma ao IPST, após libertação dos lotes pelo INFARMED – Laboratório Militar;
- Pagamento ao Laboratório Militar da prestação de serviços de fracionamento realizada – IPST;

- Processo de autorização junto do INFARMED para armazenamento e distribuição de medicamentos – Laboratório Militar;
- Armazenamento dos medicamentos derivados do plasma – Laboratório Militar;
- Distribuição dos medicamentos derivados do plasma aos serviços hospitalares utilizadores, a mando do IPST – Laboratório Militar;
- Faturação dos medicamentos derivados do plasma fornecidos aos hospitais no âmbito da tabela de preços constante da Portaria de Preços do SNS (ACSS), deduzidos os custos suportados por essas entidades (obtenção de *Plasma Master File* nas condições adequadas) – INFARMED.

## **Anexo 2 A — Fabrico de Medicamentos**

O Laboratório Militar, após certificação pelo INFARMED de cumprimento de Boas Práticas de Fabrico, poderá fabricar formas farmacêuticas não estéreis, como formas farmacêuticas sólidas e semissólidas, enquadrando o fabrico nas seguintes possibilidades:

- O Laboratório Militar ser titular de AIM de medicamentos;
- O Laboratório Militar preparar medicamentos manipulados, devidamente contratados por entidades tuteladas pelo membro do governo responsável pela área da Saúde.

### **1. Autorização de Introdução no Mercado**

Para que um medicamento possa ser comercializado em Portugal, deve existir uma autorização emitida pelo INFARMED ou pela Comissão Europeia através de uma das autorizações consagradas na legislação aplicável, nomeadamente o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual. Os medicamentos têm de ser fabricados por entidade que possua Autorização de Fabrico e que cumpra as Boas Práticas de Fabrico.

Cabe ao INFARMED a emissão de Autorização de Fabrico para os fabricantes com instalações em território nacional e a certificação de acordo com as Boas Práticas de Fabrico, em cumprimento dos critérios europeus e nacionais que atestem a qualidade dos medicamentos fabricados nas instalações visadas.

O sistema regulamentar da União Europeia assegura que todos os medicamentos são avaliados por uma autoridade competente para garantir a sua conformidade com os requisitos atuais de segurança, qualidade e eficácia. As Boas Práticas de Fabrico visam assegurar a garantia da qualidade dos medicamentos fabricados. Os agentes que operam na União Europeia têm que deter elevados padrões de qualidade assentes na gestão da qualidade aplicada ao desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. O sistema de autorização de fabrico garante que todos os produtos autorizados no mercado europeu são fabricados/importados apenas por fabricantes autorizados, cujas atividades são regularmente inspecionadas pelas autoridades competentes, utilizando princípios de gestão da qualidade. As autorizações de fabrico são exigidas para todos os fabricantes de medicamentos. Assim, o fabrico de medicamentos obedece a regras uniformizadas e tem em conta a especificidade e complexidade das formulações que se pretende fabricar.

De acordo com o artigo 3.º alínea j) do Estatuto do Medicamento (EM), as «Boas práticas de fabrico», são definidas como a componente da garantia da qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com normas de qualidade adequadas à utilização prevista. Assim, de acordo com o artigo 55.º do EM, o



fabrico, total ou parcial, de medicamentos no território nacional está sujeito a autorização do INFARMED, sendo esta igualmente exigida para as operações de divisão, acondicionamento, primário ou secundário, ou apresentação.

O artigo 56.º do EM prevê os requisitos a que se encontra sujeita a autorização de fabrico, estando as obrigações do titular da autorização previstas no artigo 59.º do mesmo diploma legal. Uma das obrigações do titular de autorização de fabrico é a de dispor, de forma permanente e efetiva, de um diretor técnico.

O sistema de autorização de introdução de um medicamento no mercado pode ser nacional, ou ser efetuada de forma concertada com os restantes Estados-membros da União Europeia e a Comissão Europeia. Os procedimentos concertados entre os Estados-membros e a Comissão Europeia constituem o que se chama de Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos.

No entanto, mesmo os avaliados a nível nacional regem-se pelas regras europeias de avaliação de medicamentos. Independentemente do procedimento utilizado para a obtenção de uma AIM é sempre efetuada uma avaliação técnico-científica prévia. Esta avaliação é essencial e determinante no processo de obtenção de AIM, de forma a garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado.

#### **1.1 Avaliação técnico-científica**

A avaliação técnico-científica tem por objetivo garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado, com base na aplicação de rigorosos critérios legais e científicos, harmonizados ao nível europeu. Esta avaliação é realizada por peritos do INFARMED, nomeadamente, sendo ouvida a Comissão de Avaliação de Medicamentos, um órgão consultivo, cuja missão é emitir pareceres em matérias relacionadas com medicamentos, designadamente sobre as autorizações de introdução no mercado. A avaliação técnico-científica incide principalmente nas seguintes três vertentes:

#### **1.2 Farmacêutica**

Assegura que todos os medicamentos autorizados no mercado possuem a máxima qualidade a nível do seu fabrico cumprindo com todos os critérios exigidos.

#### **1.3 Pré-Clínica**

Assegura que todos os medicamentos autorizados no mercado cumprem os requisitos de segurança impostos, tendo em conta as características de cada medicamento e as suas indicações terapêuticas.

#### **1.4 Clínica**

Verifica a eficácia do medicamento estabelecendo as melhores condições para a sua utilização, nas indicações terapêuticas a que se destina.

Tendo presente que não há medicamentos isentos de risco, a autorização de medicamentos pressupõe que a relação benefício/risco seja favorável para o fim a que o medicamento se propõe.

O artigo 15º do EM estabelece os elementos e documentos que devem acompanhar a submissão de um pedido de AIM ao INFARMED. Parece-nos contudo que pode eventualmente existir uma dificuldade na recolha e obtenção por parte do Laboratório Militar de todos os elementos e documentos referidos no preceito legal. Desta forma, e de modo a permitir a comercialização de medicamentos fabricados pelo Laboratório Militar, propõe-se que sejam apresentados pedidos de AIM ao abrigo do Artigo 20.º, o qual prevê a possibilidade de obtenção de uma AIM com base no uso clínico bem estabelecido, isto é os dados pré-clínicos e clínicos de suporte à AIM são baseados em bibliografia disponível no domínio público.

Após a atribuição de AIM ao Laboratório Militar, deverá ser assegurado o cumprimento de todos os restantes requisitos legais inerentes à comercialização de um medicamento em Portugal, os quais se encontram plasmados no artigo 29.º do EM.

## 2. Preparação de medicamentos manipulados

O Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril regula a prescrição e a preparação de medicamentos Manipulados, sendo que a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

Ainda no âmbito da preparação de medicamentos manipulados há a possibilidade dos estabelecimentos hospitalares poderem contratar a outras entidades a produção de preparados (preparados officinais) destinados exclusivamente a ser utilizados naqueles estabelecimentos de acordo com determinadas condições, conforme previsto no Decreto-lei n.º 90/2004, de 20 de abril:

- Os produtos em causa incluem fármacos, produtos químicos e preparações descritas em farmacopeias ou formulários, devendo contar do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e respetivas adendas aprovadas pelas comissões de farmácia e terapêutica hospitalares (...);

- Para que as entidades hospitalares possam contratar este tipo de produção devem cumprir cumulativamente 3 condições:

- O serviço farmacêutico do hospital requerente não reúna as necessárias condições materiais para preparar o produto em causa;
- Não existam em Portugal medicamentos essencialmente similares aprovados com idêntica composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e forma farmacêutica ou, quando existam, estes não sejam comercializados;
- O produto se destine a resolver problemas clínicos comprovadamente sem terapêutica alternativa;
- Esta contratação só poderá ser efetuada junto de entidades que possuam uma autorização de fabrico com vista à produção de lotes não industriais, desde que as respetivas instalações industriais estejam autorizadas para as formas farmacêuticas pretendidas;
- Esta contratação está sujeita a autorização do INFARMED, cabendo ao titular da autorização de fabrico requerer a mesma.

### **3. Dificuldades**

O artigo 1.º n.º 2 c) define «Preparado oficial» como qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.

Contudo, o Laboratório Militar não se enquadra na definição de farmácia de oficina nem de farmácia hospitalar, nem os medicamentos produzidos se destinam a ser dispensados diretamente aos doentes assistidos pelo próprio.

Acresce ainda que não podem ser prescritos medicamentos manipulados que incluam na sua composição qualquer das substâncias descritas na Deliberação nº 1985/2015, de 2 de novembro.

A produção destes medicamentos deverá observar as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, previstas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.

Além disso, tendo em conta o disposto na legislação específica destes medicamentos, o financiamento do Ministério da Saúde para aquisição destes medicamentos por parte dos hospitais do SNS não seria possível nos termos previstos no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na medida em que estes devem ser preparados pelos serviços farmacêuticos para os próprios doentes dos hospitais. Não existe necessidade de qualquer autorização por parte do Ministério da Saúde para esse efeito.

A comercialização de medicamentos pressupõe a existência de uma autorização de fabrico desses medicamentos, porquanto o fabrico, total ou parcial, de medicamentos de uso humano e/ou medicamentos experimentais no território nacional está sujeito a autorização do INFARMED.

A autorização de fabrico só é concedida se o requerente cumprir com os seguintes pré-requisitos:

- Dispuser de instalações devidamente licenciadas pelo Instituto de Apoio às Pequenas e Médias Empresas e à Inovação (IAPMEI) ou pela respetiva Câmara Municipal;
- Possuir equipamentos adequados, com as características estabelecidas na legislação aplicável;
- Der cumprimento às Boas Práticas de Fabrico previstas na lei;
- Dispuser de Diretor Técnico que deverá ser farmacêutico especialista em indústria farmacêutica, com título conferido pela Ordem dos Farmacêuticos.

A anteceder a concessão de uma autorização de fabrico, o INFARMED realiza uma inspeção prévia para verificação *in loco* do cumprimento das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos, relativamente aos seguintes requisitos:

- Sistema de Gestão de Qualidade
- Pessoal
- Instalações e Equipamentos
- Documentação
- Produção
- Controlo de Qualidade
- Contratos
- Reclamações e Recolhas
- Autoinspeções.

A Autorização de Fabrico é emitida por forma farmacêutica, em modelo comunitário, o qual possui 8 anexos, 5 dos quais opcionais.

O INFARMED optou por anexar às autorizações de fabrico a nível nacional os anexos 5 (Direção Técnica) e 8 (produtos autorizados a importar e produtos sem AIM nacional autorizados a fabricar para exportação onde também indica a lista de preparados autorizados a fabricar [Artigo 199º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto (na sua redação atual); Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril; Deliberação nº 1491/2004, de 7 de dezembro])).

**Anexo 3A — Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos**

**Determinante para a Quantificação:**

A – Trauma; B - Agentes Biológicos; C - Agentes Químicos e Radiológicos;

D - Pandemia de Gripe; E - Programa de substituição opiácea

**Tipo de Gestão:**

R - Produtos com Consumo Hospitalar Regular; K - Produtos sem Consumo Regular

Tabela 23 – Reserva Estratégica de Medicamentos I

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo Gestão</i>
<i>Ácido Acetilsalicílico</i>	<i>Comp.</i>	<i>500 mg</i>	<b>D, A</b>	<b>R</b>
<i>Ácido Valproílico</i>	<i>Pó, Sol. Inj.</i>	<i>400 mg IV</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Adrenalina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>1 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Água p/ injectáveis</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>na</i>	<b>A, B, C, D</b>	<b>R</b>
<i>Aminofilina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>24 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Amoxicilina + Ac. Clavulanico</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>2,2 g</i>	<b>A, B</b>	<b>R</b>
<i>Amoxiclavunalato</i>	<i>Cáp.</i>	<i>500mg</i>	<b>B, D</b>	<b>R</b>
	<i>Susp.oral</i>	<i>100mg/ml</i>	<b>B, D</b>	<b>R</b>
<i>Ar</i>	<i>Gás p/ inalação</i>		<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Atracúrio</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>10mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Atropina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>0,5 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Bicarbonato de Sódio</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>8,40%</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Bupivacaína</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
	<i>Hiperbárica</i>	<i>5 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Cefazolina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>1g</i>	<b>A</b>	<b>R</b>

Anexo 3A  
Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo Gestão</i>
<i>Cefoxitina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>1g</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Cetamina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>50 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Ciprofloxacina</i>	<i>Comp.</i>	<i>500 mg</i>	<b>B</b>	<b>R</b>
<i>Cloranfenicol</i>	<i>Sol. Oftálmica</i>	<i>0,30%</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Cloreto de potássio</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>75 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Cloreto de sódio</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>0,45%</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>0,9% (isotônica)</i>	<b>A, B, C</b>	<b>R</b>
<i>Dexametasona</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Diazepam</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5 mg/ml</i>	<b>A, C</b>	<b>R</b>
<i>Dopamina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>200 mg/5ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Efedrina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>50 mg/1ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Enoxaparina (Hep bPM)</i>	<i>Inj.</i>	<i>100mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Etomidato</i>	<i>Pó Sol. Inj.</i>	<i>2 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Fentanil</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>0.05 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Flumazenil</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>0.1 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Furosemida</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>10 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Gentamicina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>40 mg/ml</i>	<b>B</b>	<b>R</b>
<i>Gluconato de Cálcio 10%</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>100 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Glucose 5%</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>5%</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Heparina Na+</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5000 UI/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>

Anexo 3A  
Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo Gestão</i>
<i>Hidrocortisona (succinato)</i>	<i>Pó p/ inj.</i>	<i>100 mg</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Hidroxietilamido</i>	<i>Sol. Perfusão</i>		<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Ibuprofeno</i>	<i>Comp.</i>	<i>400 mg</i>	<i>D, A</i>	<i>R</i>
<i>Imunoglobulina contra o tétano</i>	<i>Sol. Inj</i>	<i>125 UI/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Insulina humana</i>	<i>Sol. Inj. IM, IV, SC</i>	<i>100 UI/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Iodopovidona</i>	<i>Sol. Dérmica 10%</i>	<i>100mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Lidocaina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>400 mg/20ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Manitol</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>20%</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Metilprednisolona</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>40mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Metoclopramida</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5 mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Metadona</i>	<i>pó</i>	<i>múltipla</i>	<i>E</i>	<i>R</i>
<i>Midazolam</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>5 mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Morfina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>10 mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Naloxona</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>0.4 mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Neostigmina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>0,5 mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Oxibuprocaina</i>	<i>Col.</i>	<i>4mg/ml</i>	<i>A</i>	<i>R</i>
<i>Oxigênio</i>	<i>Gás p/ inalação</i>		<i>A, B, C</i>	<i>R</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>Comp.</i>	<i>500 mg</i>	<i>D, A</i>	<i>R</i>
	<i>Sup.</i>	<i>250mg</i>	<i>D, A</i>	<i>R</i>
	<i>Pó p/ Sol. Inj</i>	<i>1 g</i>	<i>A</i>	<i>R</i>

Anexo 3A  
Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo Gestão</i>
<i>Petidina</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>50 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Polielectrolítico e Glucose</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>múltipla</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Propofol</i>	<i>Emulsão Inj</i>	<i>10 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Ringer Lactato</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>múltipla</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Salbutamol</i>	<i>Aerossol</i>	<i>100 mg</i>	<b>A, C</b>	<b>R</b>
	<i>Sol. Nebulização</i>	<i>5 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
	<i>Sol. Inj.</i>	<i>500 mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Sevoflurano</i>	<i>Inal.</i>		<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Sulfato de Magnésio</i>	<i>Sol. Perfusão</i>	<i>500mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Tramadol</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>50mg/ml</i>	<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Vacina Antitetânica (Anatoxal)</i>	<i>Sol. Inj.</i>		<b>A</b>	<b>R</b>
<i>Vecurónio</i>	<i>Pó p/ Sol. Inj.</i>	<i>10 mg</i>	<b>A</b>	<b>R</b>

Fonte: (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

Valor estimado: 2.000.000€

Tabela 24 – Reserva Estratégica de Medicamentos II

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo de Gestão</i>
<i>Antitoxina botulínica</i>	<i>Sol. Inj.</i>		<b>B</b>	<b>K</b>
<i>Atropina</i>	<i>Sol.p\ perfusão</i>	<i>2 mg/ml</i>	<b>C</b>	<b>K</b>
<i>Azul da Prússia insolúvel</i>	<i>Comprimidos</i>	<i>0,5mg</i>	<b>C</b>	<b>K</b>
<i>Ciprofloxacina</i>	<i>Sol.p\ perfusão</i>	<i>2 mg/ml</i>	<b>B</b>	<b>K</b>



Anexo 3A  
Composição da Reserva Estratégica de Medicamentos

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo de Gestão</i>
<i>Dimercaprol</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>100 mg/ml</i>	<i>C</i>	<i>K</i>
<i>Hidroxocobalamina</i>	<i>pó p\ solução p/ perfusão</i>	<i>2 x 2,5g</i>	<i>C</i>	<i>K</i>
<i>Iodeto de Potássio</i>	<i>pó p\ solução</i>	<i>130mg/5ml</i>	<i>C</i>	<i>K</i>
<i>Obidoxima</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>250 mg/ml</i>	<i>C</i>	<i>K</i>
<i>Tiosulfato de sódio</i>	<i>Sol. Inj.</i>	<i>250 mg/ml</i>	<i>C</i>	<i>K</i>

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

Valor estimado: 1.000.000€

Tabela 25 – Reserva Estratégica de Medicamentos III

<i>Fármaco</i>	<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Fator Quantificação</i>	<i>Tipo de Gestão</i>
<i>Oseltamivir*</i>	<i>Sol. Oral</i>	<i>12mg/ml</i>	<i>D</i>	<i>K</i>
	<i>Capsulas</i>	<i>75mg</i>	<i>D</i>	<i>K</i>

**Fonte:** (Grupo de Trabalho Interministerial para a Área do Sangue e do Medicamento)

Valor estimado: 5.000.000€

\* A constituir à ordem

## **Anexo 3B — Gestão da Reserva Estratégica de Medicamentos**

### **1. Conceito**

A gestão da REM incorpora o conjunto de procedimentos que garantem a modernidade, eficácia financeira, adaptabilidade, bom uso e eficiência dos produtos farmacêuticos que constituem a REM.

A gestão da REM compreende várias fases, começando na seleção dos artigos, aquisição, armazenagem e distribuição.

A gestão dos *stocks* dos artigos que constituem a REM deverá ser suportada por um sistema de informação, com atualização automática e, a pedido, disponibilização da informação às autoridades competentes, garantindo a verificação dos pressupostos da REM.

O controlo geral das existências dos artigos que constituem a REM deve ser efetuada pelo menos uma vez por ano e ser sujeito a contagens extraordinárias quando for caso disso.

À composição qualitativa e quantitativa da REM passaremos a designar de “Formulário da REM”.

### **2. Ativação da REM**

A ativação da REM para dar resposta ao seu objetivo, compete à DGS.

### **3. Entidades envolvidas**

A constituição e gestão de uma REM que permita responder às necessidades agudas de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde é um trabalho que requer um conhecimento técnico-científico especializado, diferenciado e uma dinâmica de atualização exigente e permanente. Assim, tal desiderato requer uma participação de todos os atores envolvidos, garantindo-se uma resposta coordenada e o envolvimento de todos quantos possam contribuir.

As entidades envolvidas na gestão da REM são o Exército, o Laboratório Militar, o INFARMED, a DGS, o IPST, o SICAD, a ACSS, os SPMS e o INEM.

Sempre que se mostre conveniente, podem ser convidados a colaborar outros elementos, a título individual ou como representantes dos serviços e organismos das áreas da Defesa Nacional e da Saúde, ou outras entidades com reconhecido mérito na matéria em causa.

### **4. Comissão de gestão**

Compete à comissão de gestão:

- Propor e superintender os critérios de ativação da REM e, uma vez aprovados, verificar o respetivo preenchimento;
- Propor e controlar os mecanismos de ativação da REM e, uma vez aprovados, agir em conformidade;
- Garantir definição e identificação dos locais de armazenagem adequados, o seu aprovisionamento apropriado, bem como a necessária rotação de *stocks*;
- Garantir a articulação da REM com o Plano Nacional de Emergência;
- Estudar e propor as alterações legislativas consideradas adequadas;
- Assegurar a evolução da REM e propor a sua extensão a áreas complementares igualmente necessárias;
- Fixar, por regulamento interno, as suas regras de funcionamento;
- Apresentar anualmente aos Ministros da Defesa e da Saúde um relatório sobre o funcionamento do Sistema.

As entidades responsáveis pela gestão da REM reúnem-se em plenário de forma ordinária a cada seis meses e a título extraordinário sempre que se justifique.

Os membros envolvidos na gestão da REM assim como os elementos convidados não auferem qualquer remuneração ou abono pelo exercício das suas funções.

## **5. Fases da gestão**

### **5.1. Seleção**

À semelhança do que sucedeu para a elaboração da listagem inicial da REM, o formulário dos produtos farmacêuticos que constituem a REM é feito com base em critérios técnico-científicos, arsenal terapêutico disponível, lições aprendidas e enquadrada numa identificação e informação atualizada de cenários, ameaças e riscos.

Sempre que se mostre conveniente, podem ser propostas alterações à REM que devem ser aprovadas em reunião plenária das entidades envolvidas na sua gestão e devidamente fundamentadas.

Depois de aprovadas as alterações, se estas forem acréscimos ao formulário, deve ser elaborada pela comissão de gestão da REM uma manifestação de necessidades que, depois de aprovada, será utilizada para a aquisição dos artigos junto da entidade competente e, ao mesmo tempo, permitirá uma atualização da REM.

### **5.2. Aquisição**

Os procedimentos de aquisição dos artigos necessários para instituir, repor ou concretizar a REM e as suas alterações, são efetuados pelos SPMS, sendo que o pagamento

competem à ACSS e aos SPMS. Excetua-se a este procedimento, os que envolvem a metadona, que será responsabilidade do SICAD.

### **5.3. Armazenamento**

Compete ao Laboratório Militar armazenar os artigos do formulário. Em casos excepcionais e devidamente justificados, nomeadamente por motivos de especificidade de utilização ou de armazenamento, podem ser usadas outras entidades para armazenar alguns artigos da REM.

O Laboratório Militar mantém atualizada, ao mês, o formulário da REM, detalhando os artigos de forma quantitativa, qualitativa e o prazo de validade.

O INFARMED é a entidade responsável pela verificação e inspeção do cumprimento dos requisitos legais de armazenamento.

### **5.4. Distribuição**

Compete ao Laboratório Militar distribuir os artigos do formulário de acordo com os pedidos aprovados. O pedido é feito indicando o local de entrega, o responsável pela receção dos artigos, e a lista qualitativa e quantitativa de cada item.

O INFARMED é a entidade responsável pela verificação e inspeção do cumprimento das Boas Práticas de Distribuição Grossista.

Em estados de exceção, as Forças Armadas disponibilizarão os meios necessários ao armazenamento e distribuição da REM.

### **5.5. Manutenção da operacionalidade**

Esta é uma das fases mais delicadas e difíceis no que à REM diz respeito. A manutenção da operacionalidade envolve uma visão de todo o ciclo de vida dos artigos, desde a sua aquisição até à administração dos mesmos, e uma estreita articulação entre todos os intervenientes no processo.

A manutenção da operacionalidade inclui as seguintes tarefas e responsáveis:

- Assegurar que formulário da REM se mantém atualizado e se baseia nos dados científicos mais recentes e nos níveis de ameaça. Responsáveis: Comissão de gestão da REM;
- Criar, manter e inspecionar as condições ambientais, de segurança e a manutenção dos artigos. Responsáveis: Laboratório Militar e INFARMED;
- Controlar os prazos de validade dos artigos de forma a garantir a sua rotação e manutenção dentro dos limites de vida útil e do fim a que se destinam. Responsável: Laboratório Militar;

- Rotação, consumo e renovação de *stocks*. Responsáveis: Sistema de Saúde Militar e Hospitais do SNS;
- Conduzir os ensaios e procedimentos de rotina que garantam de qualidade, eficácia e segurança de todos os produtos. Responsável: Laboratório Militar;
- Executar um inventário anual de todos os produtos. Responsável: Laboratório Militar;
- Distribuir a REM pelos consumidores finais (exceto estados de exceção). Responsável: Laboratório Militar;
- Assegurar a capacidade de distribuir e armazenar a REM durante estados de exceção: Responsável: Forças Armadas.

**Anexo 3C — Proposta de Diploma Legal para Criação da Comissão de Gestão da  
REM**

**DEFESA NACIONAL E SAÚDE**  
**Ministros da Defesa Nacional e da Saúde**

**Despacho n.º xxxx/2017**

Face às conclusões do relatório do GRUPO DE TRABALHO INTERMINISTERIAL PARA A ÁREA DO SANGUE E DO MEDICAMENTO, o qual determinava no n.º 2.c) “Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas”, importa agora criar e operacionalizar o funcionamento da Reserva Estratégica do Medicamento (REM), destinada a fazer face a necessidades de abastecimento de medicamentos decorrentes de situações de crise grave, e definir o respetivo sistema de gestão.

Deverão intervir nesse sistema as entidades que, no âmbito da Administração Estadual, prosseguem atribuições diretamente relacionadas com esta matéria.

Consoante a finalidade a que se destinam e seu carácter estratégico, a reserva destes medicamentos deverá constar, por um lado, de um núcleo de produtos em regime de aquisição pelo Estado e de disponibilidade permanente, por forma a garantir o nível de abastecimento considerado adequado às necessidades.

Assim, nos termos do disposto no n.º 8 do artigo 28.º da Lei n.º 4/2004, de 15 de janeiro, na sua atual redação, os Ministros da Defesa Nacional e da Saúde determinam o seguinte:

1 – É criado a Sistema de Gestão (SG) da Reserva Estratégica de Medicamentos (REM), nos termos do presente despacho.

2 – A REM destina-se a fazer face a situações de necessidade aguda de abastecimento de medicamentos, quer em termos qualitativos quer em termos quantitativos, em todo o território nacional, designadamente em cenários de trauma generalizado, agressão por agentes biológicos, químicos e radiológicos ou nucleares

3 – O âmbito dos referidos cenários e os critérios de determinação das quantidades de medicamentos são, nesta fase inicial, os propostos no relatório do Grupo de Trabalho

*Anexo 3C*  
*Proposta de Diploma Legal para a Criação da Comissão de Gestão da REM*

Interministerial para a área do Sangue e do Medicamento, sem prejuízo de os mesmos poderem ser ajustados, mediante proposta da equipa responsável pelo sistema de gestão previsto no presente despacho.

4 – A REM assume duas vertentes, consoante a finalidade a que se destinam os medicamentos e seu carácter estratégico:

- a) A reserva de disponibilidade permanente (REMDP);
- b) A reserva de reforço de stock (REMRS).

5 – A REMDP será adquirida pelo Estado, nos termos legais, aos respetivos fabricantes e ou distribuidores grossistas e será mantida sob a custódia do Laboratório Militar de Produtos Químico e Farmacêuticos, ficando total e permanentemente disponível para utilização em cenário de crise.

6 – A REMRS consiste no reforço, em percentagem a propor pela equipa responsável pelo sistema de gestão, dos *stocks* de medicamentos que apresentam consumo regular:

- a) Hospitais do Serviço Nacional de Saúde;
- b) Hospital das Forças Armadas e outras estruturas da Saúde Militar.

7 – Para efeitos da alínea do número anterior:

- i. Devem a ACSS/SPMS articular-se com as administrações das instituições e serviços do Serviço Nacional de Saúde e da Saúde Militar, para realizar os procedimentos necessários à aquisição dos medicamentos.
- ii. Deve o INFARMED negociar junto das associações representativas de titulares de autorização de introdução no mercado, fabricantes ou distribuidores grossistas os necessários protocolos a outorgar com o Ministério da Saúde, bem como assegurar as Condições de Armazenamento e Distribuição de medicamentos, legalmente previstas;

8 – O Sistema de Gestão inclui uma Equipa Responsável pelo Sistema de Gestão (ERSG), com a seguinte composição:

- a) Um representante da Direcção-Geral da Saúde (Coordenador);

- b) Um representante do Laboratório Militar;
- c) Um representante do INFARMED;
- d) Um representante do SICAD;
- e) Um representante do INEM;
- f) Um representante da ACSS;
- g) Um representante da SPMS.

9 - Sempre que se mostre conveniente, podem ser convidados a colaborar com o Sistema de Gestão de trabalho outros elementos, a título individual ou como representantes dos serviços e organismos das áreas da Defesa Nacional e da Saúde, ou outras entidades com reconhecido mérito na matéria em causa.

9.1. — O apoio logístico às atividades do grupo de trabalho é assegurado por (...)

9.3. Os membros do grupo de trabalho, assim como os elementos nos termos do n.º 6, não auferem qualquer remuneração ou abono pelo exercício das suas funções

9.4. Os Gabinetes dos membros do Governo responsáveis pelas áreas da Defesa Nacional e da Saúde acompanham os trabalhos desenvolvidos pelo grupo de trabalho, garantindo a orientação estratégica adequada.

9.5. Os serviços, organismos e estruturas dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, no âmbito das suas atribuições e áreas de intervenção, prestam ao grupo de trabalho a colaboração solicitada.

10 – Compete à ERSG:

- a) Propor os critérios de ativação da REM e, uma vez aprovados, verificar o respetivo preenchimento;
- b) Propor os mecanismos de ativação da REM e, uma vez aprovados, agir em conformidade;



Anexo 3C  
Proposta de Diploma Legal para a Criação da Comissão de Gestão da REM

- c) Acompanhar as atividades do ACSS/SPMS e do INFARMED nos termos do presente despacho;
- d) Garantir, em articulação com o INFARMED, a definição dos locais de armazenagem adequados e, em articulação com o ACSS/SPMS, o seu apropriado aprovisionamento, bem com, em articulação com ambos, a necessária rotação de *stocks*;
- e) Garantir a articulação da REM com o Plano Nacional de Emergência;
- f) Estudar e propor as alterações legislativas consideradas adequadas;
- g) Assegurar a evolução da REM e propor a sua extensão a áreas complementares igualmente necessárias;
- h) Fixar, por regulamento interno, as suas regras de funcionamento;
- i) Apresentar anualmente ao Ministro da Defesa nacional e da Ministro da Saúde um relatório sobre o funcionamento do Sistema.

11 – Compete ao ACSS/SPMS, em representação dos das instituições e serviços do SNS assegurar os procedimentos de aquisição dos produtos e as ações necessárias ao cumprimento das obrigações do Estado decorrentes do presente despacho e dos protocolos deles emergentes.

12 – Sem prejuízo do disposto no número anterior, compete ao INFARMED:

- a) Assegurar a interlocução com as entidades sujeitas às suas atribuições por forma a garantir a obtenção do volume de produtos exigido para REMDP e para REMRS;
- b) Verificar e inspecionar, no âmbito das suas atribuições, o cumprimento dos requisitos legais em matéria de condições de armazenamento e de prazos de validade, bem como das Boas Práticas de Distribuição Grossista.

13 – A ERSG apresentar-me-á no prazo de \_\_\_\_\_ dias as propostas previstas no nº 10 deste despacho.

*Anexo 3C*

*Proposta de Diploma Legal para a Criação da Comissão de Gestão da REM*

14 – A ACSS/SPMS apresentar-me-á no prazo de \_\_\_\_ dias os resultados das diligências previstas no nº 11.

15 – O INFARMED apresentar-me-á no prazo de \_\_\_\_ os resultados nas diligências previstas no nº 12.

Lisboa,

O Ministro da Defesa Nacional, José Alberto de Azeredo Ferreira Lopes.

O Ministro da Saúde, Adalberto Campos Fernandes.

Anexo 4 — Matriz de Implacação

Nº	OBJETIVOS		INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES	
	GERAIS (OG)	Nº				INTERMÉDIOS (OI)
01	Determinar as condições técnico-científicas, infraestruturais e de rentabilidade do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacéuticos para o eventual tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma	1.1	Identificar o Enquadramento Legal para o tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma pelo LMPQF	EXÉRCITO LMPQF INFARMED	Analisar legislação em vigor por forma a viabilizar a disponibilidade de capitais que se coadunem com a obrigatoria flexibilidade de ajuste de meios físicos e humanos para este tipo de produção	1. Foi identificado o Enquadramento Legal mais adequado para o tratamento industrial do plasma português, com vista à produção de medicamentos derivados do plasma pelo LMPQF
					Estabelecer a posição do LMPQF na produção de medicamentos oriundos do fracionamento de plasma	2. Foi clarificado o papel do LMPQF na produção de medicamentos oriundos do fracionamento de plasma
					Estabelecer a Cadeia de Custódia do Plasma e dos Medicamentos	3. Foi estabelecida a Cadeia de Custódia do Plasma e dos Medicamentos
					Criar condições para estabelecer uma Reserva de conhecimento	4. Foi identificado o modelo para assegurar a reserva de conhecimento no LMPQF
					Possibilidade de expansão de capacidades, efeito de escala, a países parceiros (CPLP — principalmente Brasil)	5. Foi clarificado a existência, ou não, da possibilidade de expansão de capacidades do LMPQF, efeito de escala, a países parceiros
		1.2	Levantamento de Custos para fracionamento Plasma Fresco Congelado no LMPQF	LMPQF INFARMED	Determinação dos Custos Corpóreos/Tangíveis:	
					Instalações de produção	6. Foram identificados os custos relativos à construção e/ou adaptação de instalações ligadas à produção
					Instalações de apoio a recursos humanos	7. Foram identificados os custos relativos à construção e/ou adaptação de instalações ligadas ao apoio dos recursos humanos
			Instalações de apoio aos processos produtivos nomeadamente áreas de armazenamento, quarentena e laboratórios de controlo da qualidade	8. Foram identificados os custos relativos à construção e/ou adaptação de instalações ligadas aos processos produtivos		

Anexo 4  
Matriz de Implicação



OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
						(armazenamento, quarentena, laboratórios de controlo de qualidade, outros)
					Determinação dos Custos dos Equipamentos	
					Aquisição ou reconfiguração de Equipamentos	9. Foram identificados os custos relativos à aquisição e/ou reconfiguração de equipamentos
					Determinação dos Custos Incorpóreos/Intangíveis:	
					Recursos humanos quantitativos	10. Foram identificadas as necessidades de contratação de recursos humanos e contabilizados os custos
					Recursos humanos qualitativos (formação específica validada)	11. Foram identificadas as necessidades de formação e contabilizados os custos
					Determinação dos Custos de Produção/Dinâmicos:	
					Consumíveis de produção (colunas, resinas, reagentes e outros materiais auxiliares)	12. Foram identificados os custos dos consumíveis de produção
					Custos de operação água, luz e gases previstos	13. Foram calculados os custos de operação
					Determinação dos Custos de Autorização de Introdução no Mercado	
					Custos em ensaios clínicos e estudos para elaboração do PMF e <i>dossier</i> de Autorização de Introdução no Mercado	14. Foram identificados os custos relativos a ensaios clínicos e estudos para elaboração do PMF e <i>dossier</i> de Autorização de Introdução no Mercado necessários
					Determinação dos Custos totais	
					Previsão de custo final dos medicamentos (ajustado com todas as variáveis desde o Plasma Fresco Congelado até aos medicamentos de	15. Foi calculado o custo final dos medicamentos a produzir

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
					interesse a produzir de entre os 26 possíveis)	
		1.3	Clarificar a Cadeia Logística desde o Dador até ao LMPQF	IPST	Plasma fresco congelado – Matéria-prima – pré fracionamento:	
					Articulação prática com o IPST cadeia de custódia (matéria-prima)	16. Foi estabelecida a articulação com o IPST e a cadeia de custódia da matéria-prima
					Volumes disponíveis	17. Foram calculados os volumes de matéria-prima a disponibilizar
					Armazenamento intermédio (matéria-prima) – que quantidades	18. Foram estabelecidas as quantidades de armazenamento intermédio para matéria-prima
					Possível articulação com o “Cliente”	19. Foi estabelecida a articulação entre o LMPQF e os possíveis “Clientes”
					Auditar os métodos utilizados pelo IPST	20. Foi estabelecido a forma e periodicidade de auditoria ao IPST no que respeita ao processo de obtenção de matéria-prima
					Validação de matéria-prima ( <i>Plasma Master File</i> )	21. Foi determinado o método de validação da matéria-prima
					Medicamentos derivados do plasma – pós-fracionamento:	
					Quais são os que têm interesse mediante os volumes de Plasma Fresco Congelado disponíveis	22. Foram determinados os medicamentos derivados do Plasma com interesse para produção
					Aumentar o volume de plasma disponível, por otimização do processo de plasmáfereze	23. Foi estabelecido a forma de otimizar o processo de plasmáfereze
					Aquisição de Plasma Fresco Congelado não português para maiores quantidades de produtos acabados (medicamentos)	24. Foram determinados os circuitos de compra e as quantidades de Plasma Fresco Congelado não português a adquirir

Anexo 4  
Matriz de Implicação

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
				INFARMED	Assuntos regulamentares:	
					Produção	
					Validar cadeia de distribuição de Matéria-prima e Medicamentos de forma regulamentar	25. Foi validada a cadeia de distribuição de matéria-prima e de medicamentos de acordo com a regulamentação existente
					Clarificar ensaios clínicos a efetuar no produto acabado	26. Foram estabelecidos os ensaios clínicos a efetuar no produto acabado
					Clarificar ligação da autoridade nacional à europeia na autorização de medicamentos	27. Foi clarificada a forma de ligação da autoridade nacional à autoridade europeia na autorização de medicamentos
				Clarificar processos de farmacovigilância e pós-comercialização e <i>market access</i>	28. Foram clarificados os processos de farmacovigilância e pós-comercialização e de <i>market access</i>	
				SPMS	Processos aquisitivos:	
					Aquisição de Plasma Fresco Congelado caso necessário	29. Foram determinadas as necessidades e a forma de aquisição de Plasma Fresco Congelado
					Aquisição de materiais auxiliares	30. Foram determinadas as necessidades de materiais auxiliares e identificados os necessários
					Acessibilidade de medicamentos à cadeia hospitalar/consumo	31. Foi clarificada a forma de distribuir os medicamentos produzidos ao "cliente"
				Clarificar estrutura de preços a praticar (no caso de existir venda)	32. Foi elaborada uma lista de preços a praticar para os medicamentos derivados do plasma e para a matéria-prima	
				LMPQF	Pré-produção, produção e pós-produção (Perspetiva Operacional)	
					Responsabilidades de cadeia de custódia	33. Foi clarificada a cadeia de custódia para os medicamentos derivados do plasma e para a matéria-prima

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMEDIOS (OI)			
					Armazenamento matérias-primas e produtos acabados	34. Foi identificada forma de armazenamento de matérias-primas e produtos acabados
					Modelo de distribuição de medicamentos	35. Foi delineado o modelo de distribuição de medicamentos
					Modelo de articulação com os consumidores (Hospitais)	36. Foi delineado o modelo de articulação com os consumidores (Hospitais)
				INSA	Monitorização de processo:	
					Definir indicadores de eficiência da cadeia na perspetiva de melhoria contínua	37. Foram definidos indicadores de eficiência da cadeia
					Apoio na validação laboratorial de processos	38. Foram identificados parceiros para apoio na validação laboratorial de processos
					Ligação da produção deste tipo de medicamentos ao conceito lato de Reserva Estratégica	39. Foi clarificado se os medicamentos derivados do plasma integram, ou não, a reserva estratégica
02	Identificar os medicamentos que podem ser produzidos pelo Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, designadamente os que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêutica pelo seu baixo custo e/ou por serem utilizados em	2.1	Identificar Medicamentos Abandonados	LMPQF INFARMED SPMS INSA	Definição do conceito de medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado mas que não são comercializados	40. Foi definido o Conceito de Medicamento Abandonado
					Período de tempo de não comercialização para que possam ser produzidos no LMPQF	41. Identificar o período de tempo de não comercialização de um medicamento para que possa ser produzido no LMPQF
					Identificar medicamentos:	
					Com interesse para as farmotecnias/Farmácias Hospitalares dos Hospitais do SNS em que existam carências e estejam sob o estatuto de Medicamentos Abandonados	42. Foram identificados os medicamentos com interesse para as farmotecnias/Farmácias Hospitalares dos Hospitais do SNS onde existem carências e que estão sob o estatuto de Medicamentos Abandonados

Anexo 4  
Matriz de Implicação

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES	
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)				
	quantidades reduzidas, determinando os mecanismos de articulação entre o Laboratório Militar e os serviços do Ministério da Saúde				Identificar medicamentos que embora existam no mercado necessitem com frequência de ajustes de dose e/ou de forma farmacêutica	43. Foram identificados os medicamentos existentes no mercado que necessitem com frequência de ajustes de dose e/ou de forma farmacêutica	
					Enquadrar a produção deste tipo de medicamentos em legislação adequada a criar ou já existente	44. Foi esclarecido o enquadramento para a produção deste tipo de medicamentos (Medicamentos Abandonados)	
					Clarificar quais os mecanismos de proteção ao LMPQF na produção, de forma a salvaguardar possíveis investimentos necessários à viabilização do fabrico	45. Foram identificados quais os mecanismos de proteção ao LMPQF na produção, de forma a salvaguardar possíveis investimentos necessários à viabilização do fabrico de Medicamentos Abandonados	
					Estabelecer a articulação entre os intervenientes no circuito de Medicamentos Abandonados	46. Relativamente aos Medicamentos Abandonados Foi estabelecido um circuito de articulação entre todos os intervenientes	
		2.2	Identificar Medicamentos com Autorização de Utilização Especial	LMPQF INFARMED SPMS INSA	Identificar medicamentos:		
						Identificar medicamentos que sejam comercializados mediante Autorização de Utilização Especial, que possam ser produzidos nas instalações do LMPQF	47. Foram identificados os medicamentos a serem comercializados mediante Autorização de Utilização Especial, que possam ser produzidos nas instalações do LMPQF
						Enquadrar a produção deste tipo de medicamentos em legislação adequada a criar ou já existente	48. Foi estabelecido o enquadramento legislativo da produção de medicamentos de Autorização de Utilização Especial
						Efetuar previsão de poupança na produção comparativamente com a aquisição no exterior	49. Foram calculadas as poupanças alcançadas com a produção de medicamentos de Autorização de Utilização Especial comparativamente com a aquisição no exterior



OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
					Perceber as implicações no mercado, na relação com os privados detentores desses medicamentos	50. Foram clarificadas as implicações no mercado no que diz respeito à relação com os privados detentores das licenças de venda de medicamentos de Autorização de Utilização Especial
					Clarificar quais os mecanismos de proteção à produção do LMPQF de forma a salvaguardar possíveis investimentos necessários à viabilização do fabrico	51. Foram clarificados quais os mecanismos de proteção à produção do LMPQF de forma a salvaguardar possíveis investimentos necessários à viabilização do fabrico de medicamentos de Autorização de Utilização Especial
					Estabelecer circuito de articulação entre os intervenientes	52. Foi estabelecido o circuito de articulação entre todos intervenientes no processo de disponibilização de medicamentos de Autorização de Utilização Especial
		2.3	Identificar Medicamentos Órfãos de Interesse para produção	LMPQF INFARMED SPMS INSA	Identificar medicamentos:	
					Identificar medicamentos comercializados neste enquadramento legal e que possam ser produzidos nas instalações do LMPQF	53. Foram identificados quais os medicamentos Órfãos de Interesse de Produção comercializados que podem ser produzidos nas instalações do LMPQF
					Enquadrar a produção deste tipo de medicamentos em legislação europeia já existente	54. Foi esclarecido o enquadramento da produção de medicamentos Órfãos de Interesse de Produção com base na legislação europeia já existente
					Efetuar previsão de poupança na produção comparativamente com a aquisição no exterior	55. Foram calculadas as poupanças alcançadas com a produção de medicamentos Órfãos de Interesse de Produção comparativamente com a aquisição no exterior

Anexo 4  
Matriz de Implicação

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
					Perceber as implicações no mercado na relação com os privados detentores desses medicamentos	56. Foram clarificadas as implicações no mercado no que diz respeito à relação com os privados detentores das licenças de venda de medicamentos Órfãos de Interesse de Produção
					Estabelecer circuito de articulação entre os intervenientes	57. Foi estabelecido o circuito de articulação entre todos intervenientes no processo de disponibilização de medicamentos Órfãos de Interesse de Produção
		2.4	Identificar Medicamentos de Interesse para o MDN (Exército – Forças Armadas)	EXÉRCITO LMPQF INFARMED	Identificar medicamentos:	
					Com interesse estratégico para as forças armadas de forma a preservar a capacidade produtiva e consequente conhecimento (exemplo de medicamentos de emergência médica e antídotos de exposição a ameaças NBQR)	58. Foram identificados os medicamentos com interesse estratégico para as Forças Armadas
					Clarificar as necessidades de desenvolvimento de formas de administração alternativas (exemplo Autoinjectores/adaptações a medicina aeronáutica e/ou náutica)	59. Foram identificadas as necessidades de desenvolvimento de formas de administração alternativas
					Clarificar a possibilidade deste tipo de medicamentos serem parte integrante na materialização do conceito de Reserva Estratégica Nacional	60. Foi clarificado se os medicamentos eleitos como de interesse para o MDN devem ser parte integrante da Reserva Estratégica Nacional
					Clarificar circuitos logísticos de medicamentos prevendo formas de acondicionamento adaptado ao transporte para teatros de operações diversos	61. Foram identificados os circuitos logísticos de medicamentos prevendo formas de acondicionamento adaptado ao transporte para teatros de operações diversos

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMEDIOS (OI)			
					Clarificar articulação entre estruturas militares e civis no que diz respeito a regulamentação destes medicamentos por forma a serem escoados os stocks excedentes evitando problemas de validade e conservação	62. Foi clarificada a articulação entre estruturas militares e civis no que diz respeito a regulamentação destes medicamentos por forma a serem escoados os stocks excedentes
		2.5	Identificar atividades de apoio à Saúde Nacional	INSA INFARMED SPMS LMPQF SICAD	Identificar necessidades de colaboração na produção, armazenamento e distribuição de medicamentos e dispositivos médicos diversos (exemplos: Protocolo de produção de metadona ao abrigo do programa de substituição de opiáceos (em vigor desde 1999); Protocolo de validação de lotes de preservativos em parceria com a DGS)	63. Foram identificadas as necessidades de colaboração na produção, armazenamento e distribuição de medicamentos e dispositivos médicos diversos
03	Identificar as condições necessárias para que o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos possa garantir a constituição e gestão de reservas estratégicas	3.1	Definir o Conceito de Reserva Estratégica (medicamentos e dispositivos médicos)	INSA LMPQF INFARMED	Conceito:	
					Definir o conceito de Reserva Estratégica	64. Foi definido um Conceito de Reserva Estratégica
					Lista de medicamentos e dispositivos médicos qualitativa e quantitativa por nível de alerta e por ameaça	65. Foi estabelecida uma lista de medicamentos e dispositivos médicos qualitativa e quantitativa por nível de alerta e por ameaça
		3.2	Definir Política de Comunicação de Stocks Mínimos	INSA LMPQF INFARMED	Clarificar a definição dos possíveis níveis de alerta para os quais se deverá dar resposta de uma forma qualitativa (tipo de incidente, número de vítimas etc.) e de quantitativa (quais os medicamentos/dispositivos médicos e quantidades)	66. Foram definidos os níveis de alerta e a resposta esperada para cada um deles
					Stocks:	
					Definir a política de gestão de stocks de medicamentos a integrar na Reserva Estratégica nos vários níveis de alerta da reserva	67. Foi definida a política de gestão de stocks de medicamentos a integrar na Reserva Estratégica nos vários níveis de alerta da reserva

Anexo 4  
Matriz de Implicação

OBJETIVOS				INTERV.	ATIVIDADES	INDICADORES
Nº	GERAIS (OG)	Nº	INTERMÉDIOS (OI)			
					No caso de serem identificados medicamentos integrantes da reserva que não seja necessário efetuar <i>stock</i> físico, identificar metodologias de gestão de informação, localização, condição e quantitativos dos mesmos	68. Foram identificadas metodologias de gestão de informação, localização, condição e quantitativos para os medicamentos integrantes da reserva para os quais não seja necessário efetuar <i>stock</i> físico
		3.3	Definir os Mecanismos Necessários para Assegurar a Rotação dos Stocks Antes do Fim do Prazo	INSA LMPQF INFARMED	Definir mecanismos de circuito de medicamentos por forma a manter <i>stocks</i> físicos de reserva dinâmicos, assegurando a sua rotação, e permitindo que a reserva seja periodicamente revista no que diz respeito a sua composição qualitativa e quantitativa	69. Foram definidos mecanismos de circuito de medicamentos de forma a permitir que a reserva seja revista periodicamente
					Definir articulação de entidades por forma a garantir escoamento de <i>stocks</i> de reserva por forma assegurar contínua reposição de prazos de validade válidos	70. Foi definida a articulação das diversas entidades por forma a garantir escoamento de <i>stocks</i> de reserva
		3.4	Definir mecanismos de articulação entre os parceiros envolvidos na gestão da reserva estratégica	INSA LMPQF INFARMED	Criação de uma comissão de acompanhamento que reúna de forma ordinária de forma a rever e, quando necessário, atualize qualitativamente e quantitativamente, a gestão da reserva estratégica	71. Foi estabelecida uma comissão de acompanhamento com a missão de rever e atualizar qualitativamente e quantitativamente, a reserva estratégica

**Anexo 5 — Legislação a Alterar**

1. Alteração ao Estatuto do Medicamento (**Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto**), de forma a contemplar uma referência explícita à possibilidade das Forças Armadas/Laboratório Militar produzir medicamentos para o cumprimento da sua missão militar e, sempre que solicitado, para outros fins de interesse público.

2. Alterações legislativas que possibilitem a reestruturação do **Laboratório Militar**, permitindo a redefinição das suas atribuições e competências e abrangendo, entre outras, a produção e a preparação de medicamentos, de forma a puder colmatar eventuais necessidades das entidades hospitalares públicas e privadas.

3. Criação de um diploma legal próprio que institua a **REM** e concretize as responsabilidades de gestão, os fluxos e a constituição de uma comissão de gestão da REM.

4. Caso se decida estabelecer remuneração/compensação ao dador, alterar a **Lei 25/89 de 2 de agosto** e **Lei 37/2012 de 27 de agosto**.

**Anexo 6 — Lista de Atividades Desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho**

1. Reunião com Sr. Kari Kaskes da empresa Neste Jacobs e Sr.<sup>a</sup> Carmen Valle Abellan. da GE Healthcare, 09fevereiro2017, às 09h00, no Laboratório Militar.
2. Primeira reunião geral do Grupo de Trabalho, 15fevereiro2017, às 14h30, no Laboratório Militar.
3. Reunião intercalar do OG1, 21fevereiro2017, às 10h00.
4. Reunião intercalar do OG3, 23fevereiro2017.
5. Reunião intercalar do OG3 com a Unidade Militar Laboratorial de Defesa Biológica e Química, 24fevereiro2017.
6. Segunda reunião geral do Grupo de Trabalho, 01março2017, às 14h30, no Laboratório Militar.
7. Visita de trabalho à Alemanha, incluiu visita ao Serviço de Farmácia do Exército em Koblenz, ao Serviço de recolha de sangue do Exército alemão e visita à empresa Biotest, 06 a 10março2017.
8. Reunião intercalar do OG1, 12março2017, às 10h00.
9. Reunião intercalar entre os representantes da Defesa e o Laboratório Militar, 13março2017, às 15h00.
10. Reunião com o Sr. Robert Morenweiser e Sr.<sup>a</sup> Carmen Valle Abellan, da GE Healthcare, 15março2017, no Laboratório Militar, pelas 09h00.
11. Terceira reunião geral do Grupo de Trabalho, 15março2017, às 14h00, no INFARMED.
12. Reunião com a empresa Grifols: 21março2017, às 10h00, no Laboratório Militar.
13. Reunião intercalar Grupo de Trabalho Defesa, 21março2017, às 10h00, no Estado-Maior do Exército.
14. Reunião com a empresa Quilaban (LFB): 21março2017, às 15h00, no IPST.
15. Reunião com a empresa Octapharma: 22março2017, às 10h00, no Laboratório Militar.
16. Reunião com a empresa Kedrion, com videoconferência: 23março2017, às 10h00, no Laboratório Militar.
17. Reunião com a empresa CSLBerhing: 28março2017, às 10h00, no Laboratório Militar.

*Anexo 6*  
*Lista de Atividades Desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho*

18. Reunião com Professor Dr. José Amaral no Laboratório Militar, 28março2017, às 14h30.
19. Quarta reunião geral do Grupo de Trabalho, 29março2017, às 10h00, no Laboratório Militar.
20. Reunião com a empresa Shire (Baxalta): 29março2017, às 15h00, no Laboratório Militar.
21. Reunião do Laboratório Militar com Professor Dr. Manuel Carronda no ITQB-iBET, 31março2017, às 11h00.
22. Reunião intercalar OG1, 03abril2017, às 14h30.
23. Reunião com LFB, 04abril2017, às 09h30.
24. Quinta reunião geral do Grupo de Trabalho (reunião extraordinária), 05abril2017, às 15h30, no Laboratório Militar.
25. SPCare (Biotest): 11abril2017, às 10h00, no Laboratório Militar.
26. Reunião com LFB por videoconferência, 18abril2017, às 09h00.
27. Reunião intercalar do OG2 e OG3, no INFARMED, 19abril2017, às 14h00.
28. Reunião intercalar do OG1, 19abril2017, às 15h00.
29. Reunião intercalar Grupo de Trabalho Defesa com o Laboratório Militar, 19abril2017, às 10h00, no Estado-Maior do Exército.
30. Reunião intercalar Grupo de Trabalho Defesa, 20abril2017, às 09h00, no Estado-Maior do Exército.
31. Reunião de apresentação das conclusões do Relatório Final, 26abril2017, às 09h30, no Laboratório Militar.
32. Reunião para assinatura do Relatório Final, 03maio2017, às 12h00, no Laboratório Militar.

*Página Intencionalmente em Branco*