

RACI 2025

3 A 5 DE OUTUBRO

Blue & Green Tróia Design Hotel

The future-proof Industrial Pharmacist:
Thinking ahead & ready to act

RACI 2025

Conselho do Colégio de Especialidade
de Indústria Farmacêutica da Ordem
dos Farmacêuticos

3 a 5 de outubro 2025

Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa



AI IN GXP ENVIROMENT

READY TO ACT

JOANA VIEIRA

INFARMED, I.P.



SUMÁRIO

Conceitos	1
Paradigma atual	2
Oportunidades	3
Desafios	4
Impacto nas GXP: o que ter em conta	5
Interação regulamentar	6
Conclusões	7

1

CONCEITOS

CONCEITOS

Machine Learning

- Processo computacional de otimização dos parâmetros de um modelo a partir de dados, sendo esse modelo uma construção matemática que gera uma saída com base em dados de entrada. As abordagens de incluem, por exemplo, aprendizagem supervisionada, não supervisionada e por reforço, utilizando uma variedade de métodos (...).

Black box

- Sistema ou algoritmo cujo processo interno de cálculo ou inferência é extremamente complexo, de modo que os utilizadores, reguladores ou outras partes interessadas não conseguem compreender facilmente *como ou a partir de que entradas* se chega a saídas específicas.

Deep Learning

- Abordagem para a criação de representações hierárquicas complexas através do treino de redes neuronais com muitas camadas ocultas.

Training dataset

- Dados utilizados especificamente no contexto da aprendizagem automática: servem como matéria-prima a partir da qual o algoritmo de aprendizagem automática extrai o seu modelo para resolver a tarefa em causa.

AI

(Definição OCDE) – um sistema computadorizado (“machine-based”), concebido para funcionar com níveis de autonomia variáveis, e que pode apresentar capacidade de adaptação após a implantação e que, para objetivos explícitos ou implícitos, e com base nos dados de entrada que recebe, infere a forma de gerar resultados, tais como previsões, conteúdos, recomendações ou decisões que podem influenciar ambientes físicos ou virtuais (AI Act).

2

PARADIGMA ATUAL

O PARADIGMA ATUAL

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: EM MUDANÇA CONSTANTE

Utilização e produção em massa de antibióticos

Década de 40



Década de 60

GMP e regulamentação moderna

Desenvolvimento da biotecnologia e engenharia genética

Década de 80



Décadas de 90/2000

Digitalização na indústria farmacêutica

O PARADIGMA ATUAL

QUESTÕES COLOCADAS AOS REGULADORES



Princípios-chave para a aplicação de AI no ciclo de vida do medicamento.



Supervisão regulamentar no contexto de AI, como é que a EMA avalia o risco da utilização de AI ao longo do ciclo de vida do medicamento?



“Good Machine Learning Principles”, quais as ferramentas de *guidance* regulamentar que podem ser aplicadas à AI?

PARADIGMA ATUAL

PLANO ESTRATÉGICO - EMANS 2028

Seis temas, entre os quais gestão de dados, digitalização e **inteligência artificial**.

Preparação dos *stakeholders* quanto às revisões na legislação farmacêutica.

Servir de guidance na relação oportunidades/de safios

Apoio contínuo ao desenvolvimento de ferramentas AI e avaliação da sua aplicabilidade.

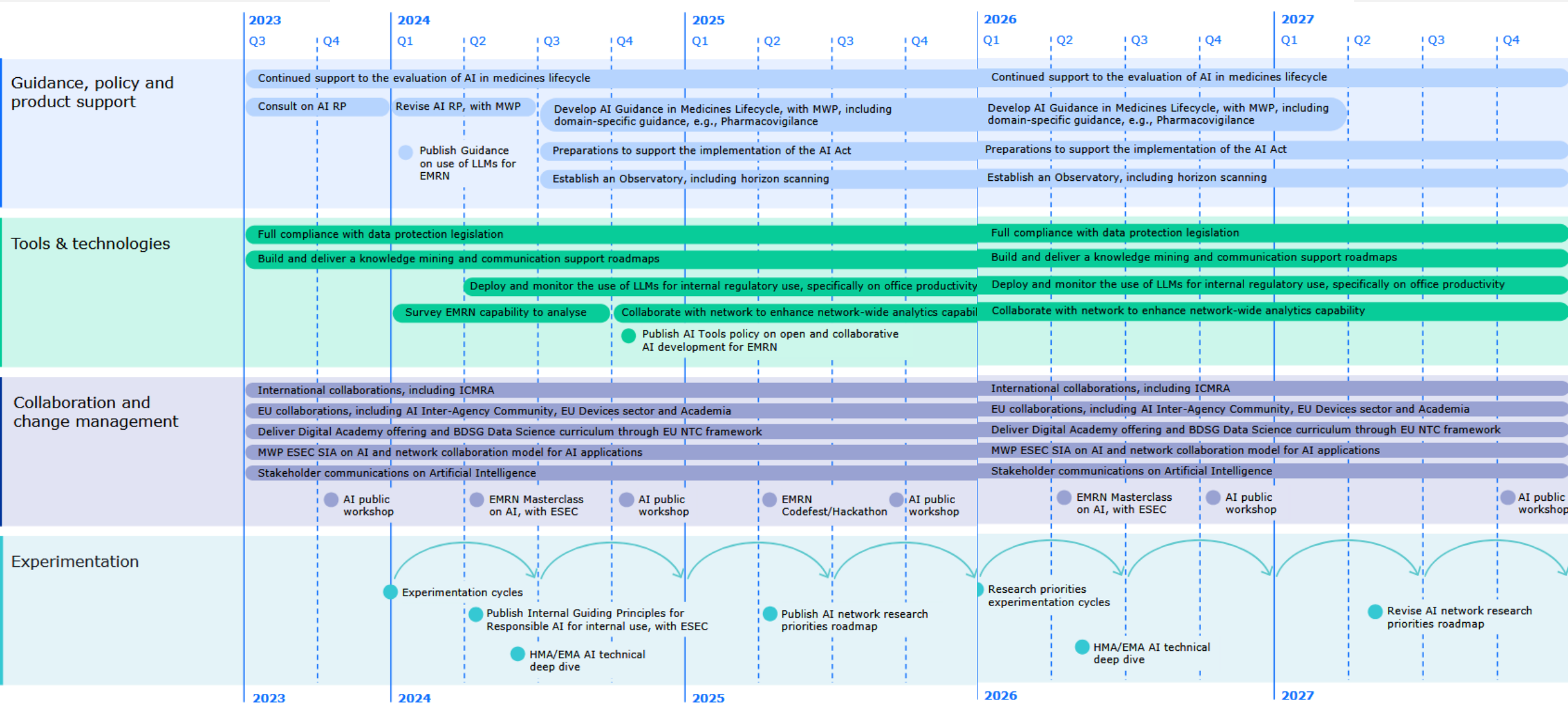
Nas reuniões internacionais de GMP, GVP E GCP estes temas têm vindo a ser abordados, incluindo, apresentações de casos práticos.

O PARADIGMA ATUAL

Multi-annual AI workplan 2023-2028

● Events

▬ Timeframe



PARADIGMA ATUAL

Pressão regulatória VS inovação tecnológica



EN

Public Health

[Home](#) > [Consultations](#) > Stakeholders' Consultation on EudraLex Volume 4 - Good Manufacturing Practice Guidelines: Chapter 4

CONSULTATION | Open

Stakeholders' Consultation on EudraLex Volume 4 - Good Manufacturing Practice Guidelines: Chapter 4, Annex 11 and New Annex 22

Revision of Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines Chapter 4 (Documentation (Computerised Systems) and New Annex 22 (Artificial Intelligence)

Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending Regulations (EC) No 300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act) (Text with EEA relevance)

PE/24/2024/REV/1

OJ L, 2024/1689, 12.7.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj> (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, GA, HR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV)

In force



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 September 2024
EMA/CHMP/CVMP/83833/2023
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle

PARADIGMA ATUAL

Responsabilidade do promotor do ensaio clínico, do Titular de AIM ou do fabricante em garantir que todos os algoritmos, modelos ou conjuntos de dados utilizados são FIT FOR PURPOSE.

- Utilização de Real World Evidence e análises de “big data”.
- Necessidade de adaptar os fluxos de processo para acomodar a utilização de AI (atualização de guidelines, necessidade de formação);
- A adesão às “boas práticas” já estabelecidas ao nível da bioestatística tradicional ainda apresenta lacunas.



APLICAÇÕES

FINANCIADAS PELA UE

Ao nível do desenvolvimento pré-clínico, fabrico, ensaios clínicos e medicina de precisão.

ALGUNS EXEMPLOS



“The level of scrutiny depends on the level of risk and regulatory impact posed by the system”

HIGH PATIENT RISK

Sistemas que podem impactar a segurança dos doentes



HIGH REGULATORY IMPACT

Sistemas com impacto substancial no processo de decisão a nível regulatório.

3

OPORTUNIDADES

Oportunidades

Aplicações da AI no ciclo de vida do medicamento



Benefícios promissores no desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias relacionadas:

1. **Investigação e desenvolvimento**
2. **Desenvolvimento não clínico**
3. **Medicina de precisão**
4. **Informação do produto**
5. **Fabrico**
6. **Pós-autorização**

Oportunidades

Investigação e desenvolvimento



- Redução da extensividade da **validação experimental**, otimização de tempo e recursos.
- Tornar mais fácil e eficiente o processo de **identificação de novos fármacos**.
- Utilização de modelos **deep-learning** para obter previsões de resposta.

Oportunidades

Desenvolvimento não-clínico

- Modelos focados em **parâmetros farmacológicos específicos** como a penetração na barreira hematoencefálica;
- Modelos utilizados para **prever e analisar a farmacocinética e os perfis de toxicidade** de moléculas, com vários *endpoints*.



Oportunidades

Ensaio clínicos

- Modelos desenvolvidos para **identificar marcadores de risco** para um determinado evento adverso.
- Otimização do processo de **recrutamento** em ensaios clínicos.
- Utilização de “*digital twins*” para **simular grupos de controlo**, reduzindo o número de participantes necessários.



Oportunidades

Medicina de precisão

- Utilização de AI para identificar **opções de tratamento personalizadas**.
- Análise de grandes conjuntos de dados para **identificar padrões genéticos** que possam ter resposta a tratamentos oncológicos.
- **Correspondência** entre modificações genéticas e potenciais fármacos, com base em ML.



Oportunidades

Informação do produto

- Acelerar o tempo de **revisão de documentos**.
- **Minimizar o erro humano** na extração e consulta de informação.
- Utilização de AI para **assegurar a consistência** entre a linguagem e o formato de documentos regulamentares.



Oportunidades

Fabrico do medicamento

- Utilização de ML para identificar as condições ótimas para **gerar tipos de células específicos**, no caso das ATMPs.
- Performance assessment e **otimização dos processos implementados**;
- Design de processos e *scale up*.
- IPC, libertação de lote.



Oportunidades

Pós-comercialização

- Utilização de AI para **atividades de deteção de sinal**, processamentos casos de reações adversas.
- Previsões de associações de risco.
- **Prever e mapear** ADRs com recurso a *Eletronic Health Records*.



4

DESAFIOS

Desafios

Potenciais riscos

Qualidade e disponibilidade de dados: impacto significativo na performance de modelos automatizados.

Transparência dos modelos e a sua interpretação: utilização de modelos *black box*.

Integração com os sistemas já existentes: assegurar compatibilidade com os formatos de investigação já existentes, compatibilidade de dados e processos.



Desafios

Potenciais riscos

Harmonização: necessidade de se criarem protocolos para o desenvolvimento de modelos AI, a sua validação e aplicação.

Falta de harmonização pode levar à variabilidade dos resultados e diminuir a reprodutividade.

Implementação destas ferramentas nos fluxos de trabalho já existentes.

Privacidade de dados: assegurar compliance com legislação, tal como o RGPD.



Desafios

Potenciais riscos

Validação rigorosa dos modelos AI para assegurar a sua precisão e confiabilidade.

Previsão de NOAELs e LOAELs: os endpoints definidos podem afetar a precisão das previsões.

Considerações éticas sobre o uso de AI na seleção e recrutamento de doentes.



Utilização de **grandes conjuntos de dados** para identificar estruturas promissoras, prever interações e resposta a fármacos

OPORTUNIDADES

Redução do erro humano, redução de complexidade nas fases iniciais de desenvolvimento.



Falta de transparência na tomada de decisão, introdução de lacunas ao nível de compliance, segurança e confidencialidade

DESAFIOS

Utilização de modelos com **risco de memorização**

5

IMPACTO NAS GXP



Application of GLP principles to computerized systems, doc. 17, 11/09/2016

GLP data integrity, doc. 22, 20/09/2021

AI NAS GXP

GOOD LABORATORY PRACTICES

Existência de SOPs para todas as aplicações AI/ML;

Avaliação prospectiva do desempenho destes sistemas durante o desenvolvimento, testes específicos.



Compliance com a ICH E6, ao nível dos princípios já existentes para sistemas computadorizados.

AI/ML na interpretação de dados de um ensaio clínico: pressupõe o cumprimento de guidelines sobre os princípios estatísticos em EC (ICH E9).

AI NAS GXP GOOD CLINICAL PRACTICE

A arquitetura do modelo, os registros do desenvolvimento, validação e teste do modelo, os dados de treinamento e a descrição do pipeline de processamento dos dados podem considerados **partes dos dados do ensaio clínico ou do dossiê do protocolo do ensaio**.



AI NAS GXP


GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Tendência de aumento da utilização de AI no design de processo, scale-up, otimização de processo, IPC e libertação de lote.

O desenvolvimento e avaliação da performance destes sistemas deve seguir os **princípios de avaliação de risco**.

Ter em consideração ICH Q8, Q9 e Q10.

Verificação de ***training data sets***.



AI como suporte nas atividades de Estudos de segurança e eficácia pós-autorização (**PAES e PASS**), nas atividades de detecção de sinal e gestão de eventos adversos.

AI NAS GXP

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE

Abordagem mais flexível perante uma **aprendizagem incremental** ou adaptativa.

Mantém-se a responsabilidade do MAH de validar, monitorizar e documentar o desempenho dos modelos e **mitigar os riscos associados aos algoritmos** e modelos utilizados.

6

INTERAÇÃO REGULAMENTAR



AI NAS GXP

INTERAÇÃO REGULAMENTAR

Análise de risco e procurar interação regulamentar quando não existe legislação direta ou guidelines aplicáveis. Timing depende do impacto e risco associado.

O impacto regulamentar está diretamente relacionado com a fase do ciclo de vida do produto.

- **EMA Innovation Task Force (ITF)**
- **Scientific Advice Working Party (SAWP) do CHMP**



AI NAS GXP

INTERAÇÃO REGULAMENTAR

Training data set
suficientemente alargado e
equilibrado.

Estudos sobre a qualidade e
adequabilidade dos dados.

Exploratory Data Analysis:
utilizadas para descrever as
características dos dados,
como a sua
representatividade.

As fontes e processos de
aquisição de dados, bem
como qualquer
processamento dos
mesmos devem ser
documentadas.



AI NAS GXP

INTERAÇÃO REGULAMENTAR

Validação do modelo: estática ou a partir dos dados de treino, utilizando validação cruzada.

Avaliação da performance do sistema, utilizado *hold-out test data*.

Preferência pela utilização de modelos transparentes.

Utilização de modelos AI de terceiros: o fornecedor desse serviço deve fornecer os detalhes da metodologia para o processo de qualificação



AI NAS GXP

INTERAÇÃO REGULAMENTAR

Escolha de utilização de modelos transparentes em detrimento de modelos «*black box*».

Modelos *black box* podem ser utilizados em detrimento de outros quando os modelos transparentes não apresentam performance ou robustez adequadas.

Plano de gestão de risco para mitigar a falta de transparência do modelo.

REGULAMENTO (UE) 2024/1689 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO DE 13 DE JUNHO DE 2024

AI ACT

“Deve ser criado, implantado, documentado e mantido um sistema de gestão de riscos em relação aos sistemas de IA de risco elevado”

n.º 1 do Artigo 9.º

“Os sistemas de IA de risco elevado que utilizem técnicas que envolvam o treino de modelos com dados devem ser desenvolvidos com base em conjuntos de dados de treino, validação e teste que cumpram os critérios de qualidade a que se referem os n.os 2 a 5, sempre que esses conjuntos de dados sejam utilizados”

n.º 1 do Artigo 10.º

“Os sistemas de IA de risco elevado são sujeitos a testes a fim de se identificarem as medidas de gestão de riscos”

n.º 6 do Artigo 9.º

“Os sistemas de IA de risco elevado devem ser concebidos e desenvolvidos de maneira que alcancem um nível apropriado de exatidão, solidez e cibersegurança e apresentem um desempenho coerente em relação a tais aspetos durante o seu ciclo de vida”.

n.º 1 do artigo 15.º

7

CONCLUSÕES

AI NAS GXP

EM CONCLUSÃO...



AI/ML mostra resultados promissores transversais a todas as fases do ciclo de vida do medicamento.



Em alguns casos, como gestão de dados, *governance* e rigor estatístico, existem já guidelines, boas práticas, princípios diretamente aplicáveis. Para outros, surge a necessidade de adaptação regulamentar.



Responsabilidade do promotor/TAIM/fabricante de monitorizar o desempenho e mitigar riscos introduzidos por modelos complexos ou pouco transparentes.



*“(...) CHANGE – RAPID, SOMEWHAT
UNPREDICTABLE BUT NONETHELESS
FULL OF PROMISE ”*

“SEIZING OPPORTUNITIES IN A CHANGING MEDICINES
LANDSCAPE”, THE EUROPEAN MEDICINES AGENCIES
NETWORK STRATEGY 2028



PERGUNTAS

OBRIGADO



REFERÊNCIAS

2024 AI Observatory, EMA/154528/2025, [EMA 06/05/2025](#)

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2024-ai-observatory-report-compilation-2024-experience_en.pdf

Review of AI/ML applications in medicines lifecycle (2024), EMA/571739/2024, EMA, 09/05/2025

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/review-artificial-intelligence-machine-learning-applications-medicines-lifecycle-2024-horizon-scanning-short-report_en.pdf

Multi-annual AI workplan 2023-2028, HMA-EMA Big Data Steering Group

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/multi-annual-artificial-intelligence-workplan-2023-2028-hma-ema-joint-big-data-steering-group_en.pdf

REGULAMENTO (UE) 2024/1689 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 13 de junho de 2024

- <https://bo.digital.gov.pt/api/assets/etic/0e56a7ce-59df-4bf2-8142-205d83d9cafc/>

Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle, EMA/CHMP/CVMP/83833/2023, CHMP e CVMP, 09/09/2024

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf