



ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Colégio de Especialidade de Assuntos Regulamentares

Candidatura ao Título de Especialista


A Evolução dos Assuntos Regulamentares e a sua Centralidade na Indústria Farmacêutica

Passado, Presente e Tendências para o Futuro

Rute Nunes Soares Peniche Galveias

Carteira Profissional N.º 12030

Outubro/Novembro 2023



“O conteúdo e opiniões expressos neste trabalho, são da minha exclusiva responsabilidade enquanto autora do mesmo.”

Rute Galveias

Índice


Índice de Figuras	I
Glossário	II
Introdução	1
1. O Passado	4
1.1 Perspetiva Histórica da Indústria Farmacêutica no contexto dos Assuntos Regulamentares	4
1.1.1 A Harmonização Internacional	6
1.1.2 O Documento Técnico Comum	7
1.1.3 O Enquadramento dos Assuntos Regulamentares na Indústria Farmacêutica	8
2. O Presente	10
2.1 A Centralidade dos Assuntos Regulamentares na Indústria Farmacêutica	10
2.2 O Papel dos Assuntos Regulamentares na gestão do ciclo de vida dos produtos	11
2.2.1 – Da Investigação e Desenvolvimento à Fase Clínica	12
2.2.2 – Pedido de Autorização de Introdução no Mercado	13
2.2.3 – Comercialização	14
2.3 O Perfil Ideal de um profissional de Assuntos Regulamentares	14
2.4 O papel dos Reguladores e da Indústria Farmacêutica na Pandemia de COVID-19, e a Liderança dos Assuntos Regulamentares	16
2.4.1 O papel das Autoridades Reguladoras	16
2.4.2 O papel da Indústria Farmacêutica	17
2.4.3 A Liderança dos Assuntos Regulamentares	18
2.5 A Sustentabilidade da Indústria Farmacêutica	19
2.6 O impacto das Tecnologias	24
3. O Futuro	29
3.1 Tendências para o futuro	29
Conclusões	33
Referências Bibliográficas	34

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo da organização do Documento Técnico Comum (CTD)	8
Figura 2 - Áreas com intervenção dos Assuntos Regulamentares	10
Figura 3 – Centralidade dos Assuntos Regulamentares	11
Figura 4 - Processo de desenvolvimento de medicamentos	12
Figura 5 - Visão geral das emissões de carbono em toda a cadeia de valor	20
Figura 6 - Esquema da Economia circular	22
Figura 7 – Áreas estratégicas de intervenção	22
Figura 8 - Iniciativas Propostas	23
Figura 9 - Aplicações das tecnologias nos setores farmacêutico e da saúde	24
Figura 10 - Aplicações médicas das tecnologias	25
Figura 11 - Aplicação e perspectivas da tecnologia DT na medicina	31
Figura 12 - Tendências com impacto no futuro dos Assuntos Regulamentares	32

Glossário

AI	Artificial Intelligence
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	Assuntos Regulamentares
BPC	Boas Prática Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabrico
BPL	Boas Práticas Laboratoriais
CE	Comunidade Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CTD	Common technical document
DT	Digital Twin
EC	Ensaio Clínicos
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EM	Estados Membros
EMA	European Medicines Agency
ESG	Environmental Social Governance
FDA	Food and Drug Administration
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities
ICH	Internacional Council for Harmonization
IF	Indústria Farmacêutica
IFPMA	Internacional Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
IND	Investigational New Drug
IoT	Internet of Things
MAA	Marketing Authorization Application
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ML	Machine Learning
NDA	New Drug Application
OMS	Organização Mundial da Saúde



RCT	Randomised Clinical Trials
RWD	Real World Data
RWE	Real World evidence
SMON	Subacute Myelo-optical Neuropathy
UE	União Europeia
UK	United Kingdom
USA	United States of America
USPC	United States Pharmacopeia Committee
WHA	World Health Assembly

Introdução

A Indústria Farmacêutica ocupa um lugar muito próprio na sociedade, pois desempenha um papel fundamental na saúde e bem-estar das pessoas, sendo responsável por disponibilizar medicamentos que contribuam para a melhoria dos níveis de saúde e de qualidade de vida dos cidadãos, inovando e desenvolvendo terapias que respondam às necessidades de tratamento e prevenção de novas doenças.

O percurso da Indústria Farmacêutica, desde o seu início até aos dias de hoje, tem sido pautado por avanços científicos, transformações tecnológicas e por inovações terapêuticas. Com ela, os assuntos regulamentares têm, a par e passo, evoluído também, tendo emergido como um componente central na Indústria Farmacêutica, desempenhando um papel indispensável na garantia da qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.

O século XIX testemunhou avanços na Indústria Farmacêutica, e com eles a aprovação das primeiras leis para o controlo de medicamentos. Já o início do século XX, viu o crescimento da Indústria Farmacêutica moderna, mas as poucas regulamentações farmacêuticas existentes eram limitadas, pelo que a falta de regulamentação consistente, permitia a venda de medicamentos muitas vezes com pouca qualidade, ineficazes ou até perigosos. Neste contexto, a criação da *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, em 1906, constituiu um marco importante na história da regulamentação farmacêutica.

Foram precisas várias tragédias, e já na segunda metade do século XX, para que as autoridades ganhassem maior consciência para a necessidade da proteção da saúde pública, e para a necessidade de se garantir um maior controlo da qualidade, segurança e eficácia dos produtos colocados no mercado. É a partir dessa altura, que se dá uma evolução significativa das legislações farmacêuticas em todo o mundo, e que são criadas agências específicas nos diversos países, para a regulação do setor farmacêutico.

Com o aumento legislativo e normativo, e com agências a regularem o setor, a Indústria Farmacêutica sentiu a necessidade de incorporar nas suas orgânicas internas, colaboradores vocacionados para as exigências regulamentares e, para fazerem a interface com as autoridades de saúde. Se no início, esses colaboradores eram muitas vezes diretores técnicos ou farmacêuticos, com pouco conhecimento integrado da Indústria, hoje, são profissionais altamente qualificados com várias valências e com um profundo conhecimento de toda a cadeia de valor do setor.

Esse conhecimento sólido do setor, e as suas múltiplas qualificações e valências, trouxeram aos profissionais de assuntos regulamentares, a capacidade não só, de executarem funções diferentes, mas também, de intervirem em múltiplas áreas setoriais da Indústria, tornando-os absolutamente determinantes para o sucesso dos projetos e dos negócios das empresas. O inter-relacionamento próximo com quase todas as áreas da Indústria Farmacêutica, e também com todos os *stakeholders*, veio trazer aos assuntos regulamentares, uma centralidade e predominância que até então não tinham.

As décadas seguintes do século XX, trouxeram a globalização dos mercados, a União Europeia, e com isso, o início dos esforços para um processo de harmonização regulamentar. Neste contexto, vem a ser criada a Internacional *Council for Harmonization* (ICH), com o objetivo de se para promover a harmonização dos requisitos técnicos e regulamentares para o registo de medicamentos em diferentes regiões do mundo, a fim de se facilitar o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos de forma mais eficiente e económica.

A ICH não se ficou só pela criação de *Guidelines* científicas sobre Qualidade, Segurança e Eficácia, trabalhando também noutras áreas multidisciplinares relevantes, como a criação do *Technical Common Document* (CTD), que veio definir um formato padrão, para os pedidos de registo.

Com a entrada no século XXI, e com a utilização cada vez maior dos sistemas computacionais e de outras tecnologias, a Indústria Farmacêutica entra numa nova fase transformativa, com o desenvolvimento de terapias inovadoras, mas também com desafios complexos. Se por um lado, o desenvolvimento de novas terapias traz benefícios às sociedades ainda que a um custo elevado, por outro lado, as suas atividades têm um grande peso em termos de sustentabilidade.

A revolução industrial 4.0 está em curso, e com ela, a adoção e integração das tecnologias digitais nas empresas, com o objetivo auxiliar o trabalho humano e de agilizar os processos, tornando-os mais eficazes.

A utilização das tecnologias emergentes, como a Inteligência Artificial, a *Machine Learning*, os grandes dados, as evidências do mundo real, o *Digital Twin*, entre outras soluções tecnológicas, veio trazer várias oportunidades e vantagens à Indústria Farmacêutica, abrindo novas possibilidades ao modo como se desenvolvem novas soluções terapêuticas, como são fabricadas, e como são comercializadas, tudo isto acedido a um custo menor e com maior sustentabilidade para o planeta.

O futuro, neste contexto, promete ser muito promissor para a Indústria, com as novas tecnologias a ajudar na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias inovadoras, a serem acedidas mais rapidamente por quem delas precisa, a menor custo e de forma mais sustentável, mas também, mais centradas no doente e com soluções de tratamentos personalizados.

Do ponto de vista regulamentar, as últimas décadas testemunharam uma evolução particularmente empolgante da profissão, em que se passou do tempo em que as tarefas eram maioritariamente administrativas, e com os contactos a serem feitos por telefone ou por correio com as autoridades, para um tempo, em que as interações com as agências reguladoras passaram a ser diretas, e a troca de documentação a ser feita de forma informatizada e por via *cloud*, tudo isto, facilitado pela crescente harmonização dos requisitos técnicos e regulamentares entre diferentes regiões geográficas.

O advento das novas tecnologias, também veio trazer novas oportunidades aos assuntos regulamentares. Desde a fase do desenvolvimento à fase de comercialização, as tecnologias vieram proporcionar um aumento da eficiência dos processos e melhoria dos resultados, em benefício da tomada de melhores decisões.

O futuro parece ser igualmente promissor, pois a utilização crescente das novas tecnologias, facilitará a regulação em tempo real, e a cada vez maior harmonização e convergência global, bem como, a troca de dados entre autoridades, parece confluir para uma agilização das funções regulamentares, suportadas por maior conhecimento técnico-científico.

Por fim, porque foi algo que impactou muito nas nossas vidas, nas sociedades e no mundo em geral, um olhar sobre o papel que os reguladores, a Indústria Farmacêutica e, os assuntos regulamentares tiveram na Pandemia de COVID-19, e a forma como a Pandemia de COVID-19 despoletou sem precedentes, uma maior colaboração entre agências e organizações internacionais, na partilha de informações, dados e experiências, com o objetivo de se acelerar o desenvolvimento e a aprovação de novos produtos, e como a utilização das tecnologias emergentes foi absolutamente fundamental para se conseguir acelerar o acesso a vacinas e tratamentos, sem que a flexibilidade regulamentar, conferida no contexto, em momento algum tivesse hipotecado os rigorosos critérios de qualidade, segurança e eficácia subjacentes à aprovação de um medicamento para comercialização.

O objetivo do trabalho apresentado, foi o de fazer uma viagem pelo percurso evolutivo Indústria Farmacêutica, centrado nos Assuntos regulamentares. São percursos indissociáveis a partir da segunda metade do século XX. Falar-se de Indústria Farmacêutica, nos dias de hoje, é falar-se também de Assuntos Regulamentares, é incontornável.

Durante o meu percurso profissional, trabalhei primeiro, do lado da agência reguladora, no Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., e depois na Indústria Farmacêutica, onde me encontro atualmente, e se há ponto em comum entre ambos, são as regulamentações, e o desejo de as ver cumpridas e o desejo de as cumprir, para se garantir o acesso a produtos com qualidade, segurança e eficácia.

É por os regulamentos serem incontornáveis, sob qualquer perspetiva, que tornam a profissão dos assuntos regulamentares tão desafiante e sedutora, e tão incontornável na Indústria Farmacêutica.

1. O Passado

1.1 Perspetiva Histórica da Indústria Farmacêutica no contexto dos Assuntos Regulamentares

Estados Unidos da América

Nos Estados Unidos da América (USA, sigla em inglês), a génese da indústria farmacêutica moderna nasceu durante a guerra mexicano-americana de 1846-1848. As tropas americanas tinham sofrido com a importação de medicamentos falsificados para a malária, cólera, disenteria e febre amarela, o que levou o Governo Federal a criar um Laboratório Alfandegário. Nesse enquadramento, foi criada a primeira lei de importação controlada, a Lei de Importação de Fármacos de 1848¹.

Apesar do Comité da Farmacopeia dos Estados Unidos (USPC, sigla em inglês) ter sido criado em 1820, este não foi um órgão governamental até à Lei de Importação de Fármacos de 1848 ter entrado em vigor, tendo sido criado com o objetivo de se criar um sistema de normas de controlo de qualidade e um formulário nacional.

Quase cinco décadas após a Lei de Importação de Medicamentos de 1848, aconteceu a tragédia das vacinas em 1901, em que morreram 14 crianças por causa da antitoxina diftérica estar contaminada pela bactéria causadora do tétano. Em simultâneo, a vacina contra a varíola foi encontrada contaminada tendo resultado em mais 9 mortes¹.

O resultado da tragédia das vacinas, foi a aprovação da Lei de Controlo Biológico de 1902, que veio exigir o licenciamento do fabrico e distribuição dos produtos biológicos, como soros, vacinas, toxinas, vírus, assim como, a definição de rotulagem, em termos do nome do fabricante, morada, número da licença, identificação do produto e data de validade.

No seguimento da Lei de Importação de Fármacos de 1848, e da Lei do Controlo Biológico de 1902, o governo federal tomou medidas para controlar a adulteração e rotulagem falsa de alimentos, medicamentos e bebidas. A Lei dos Alimentos e dos Medicamentos de 1906 proibia o transporte interestadual de alimentos e medicamentos adulterados. Com esta lei, os corantes tóxicos e conservantes como o bórax, ácido sulfúrico, formaldeído, cobre e sulfato foram proibidos nos alimentos e nos medicamentos, assim como, tornou obrigatória a rotulagem dos ingredientes e o seu conteúdo nos medicamentos, como o álcool, a cocaína, a heroína, a morfina e o opio. Esta foi a primeira legislação nacional abrangente sobre a segurança alimentar e medicamentosa.

A Lei federal dos Alimentos e dos Medicamentos de 1906 foi o ponto de partida para a criação da *Food and Drug Administration* (FDA, sigla em inglês) nesse mesmo ano, o que constituiu um marco importante na história da regulamentação farmacêutica. Com esta Lei, o controlo regulamentar sobre os alimentos e medicamentos aumentou drasticamente. Não obstante o maior controlo, na década de 1930, a tragédia com o Elixir de Sulfanilamida, que continha o solvente tóxico dietilenoglicol, levantou preocupações quanto à segurança dos medicamentos pois, em 1937, mais de uma centena de pessoas, tanto adultos quanto crianças, morreram devido à ingestão do elixir. Assim, em 1938, é aprovada a Lei Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, passando a exigir-se pela primeira vez, a aprovação prévia da FDA antes da comercialização de um novo medicamento, assim como, a apresentação de estudo comprovativo da sua segurança.

Europa

Na Europa, a grande revolução nas legislações aplicadas aos medicamentos deu-se após a tragédia com a Talidomida, ainda hoje considerada uma das maiores tragédias da história da medicina.

Até à tragédia da Talidomina, os medicamentos eram vendidos por notificação às Autoridades de Saúde, não sendo necessário apresentar quaisquer dados sobre segurança, eficácia ou qualidade, prévios à sua comercialização.

A talidomida foi um medicamento amplamente prescrito no final da década de 1950 e início da década de 1960, como um sedativo para aliviar as náuseas matinais durante a gravidez, assim como, para a insónia e a ansiedade. O que se desconhecia à época, era que a talidomida atravessava a barreira placentária, causando assim efeitos teratogénicos nos fetos em desenvolvimento. Em resultado disso, milhares de mulheres grávidas que tomaram o medicamento deram à luz bebés com deformidades congénitas severas.

As deformidades associadas à talidomida incluíam a ausência ou encurtamento dos membros, malformações nas orelhas, olhos e órgãos internos, bem como problemas neurológicos. Muitos bebés nasceram com múltiplas deficiências e alguns não sobreviveram por muito tempo. Estima-se que mais de 10000 bebés foram afetados em todo o mundo, tendo a talidomida sido retirada dos mercados em 1961/1962.

A tragédia da talidomida levou a uma mudança na forma como os medicamentos passaram a ser testados e regulados em muitos países, tendo-se tornado num forte impulsionador do desenvolvimento de métodos de teste em animais para avaliar a segurança dos medicamentos antes destes serem testados em humanos. Também resultou no aumento da conscientização sobre a importância dos testes clínicos adequados e da necessidade de se monitorar cuidadosamente a segurança dos medicamentos, especialmente durante a gravidez.

Japão

No Japão, entre 1959 e 1971, ocorreu também uma tragédia atribuída ao uso frequente do antisséptico intestinal clioquinol. O produto era vendido sem restrições desde o início de 1900, e supunha-se de que o mesmo não era absorvido pelo organismo, no entanto, após a sua utilização repetida começaram a surgir sintomas neurológicos, caracterizados por parestesia, dormência e fraqueza nas extremidades e até cegueira. A neuropatia mielo-óptica subaguda (SMON, sigla em inglês), afetou cerca de 10.000 japoneses, em comparação com cerca de 100 casos no resto do mundo².

Todas estas tragédias tiveram forte impacto no controlo regulamentar dos medicamentos. A partir da década de 1960, houve uma evolução significativa das legislações farmacêuticas em todo o mundo, impulsionada em grande parte pela tragédia da talidomida e pela necessidade de se garantir a segurança dos medicamentos.

Até aí, as regulamentações farmacêuticas eram relativamente limitadas e, variavam amplamente entre países. A falta de regulamentação consistente, permitia a venda de medicamentos muitas vezes ineficazes ou até perigosos. À medida que a Indústria Farmacêutica (IF) se expandia e novos medicamentos eram desenvolvidos, tornou-se evidente a necessidade de um controlo mais rigoroso.

Nos Estados Unidos, com base nas Emendas de Kefauver-Harris de 1962, a FDA passou a exigir evidências de eficácia e segurança como condição prévia para o registo e comercialização de medicamentos.

Na Europa, no Reino Unido (UK, sigla em inglês), a Lei dos Medicamentos de 1968, o *UK Medicines Act*, tornou obrigatória a avaliação de segurança de novos medicamentos. A Portaria Sueca sobre Medicamentos de 1962, por exemplo, definiu o medicamento e exigia que a relação benefício-risco fosse bem documentada antes da aprovação para comercialização. Na realidade, todos os países europeus estabeleceram controlos semelhantes durante a década de 1960.

No Japão, a Lei de Assuntos Farmacêuticos promulgada em 1943, foi revista e atualizada em 1961, 1979 e 2005, para estabelecer o atual sistema regulamentar de medicamentos, com o Ministério da Saúde e Bem-Estar a avaliar os medicamentos quanto à sua qualidade, segurança e eficácia.

As décadas de 1960 e 1970 testemunharam um rápido incremento de leis, regulamentos e diretrizes, para a comunicação e avaliação dos riscos *versus* os benefícios de novos medicamentos. Foi um período em que a Indústria Farmacêutica começou a internacionalizar-se na procura de novos mercados globais. Apesar disso, o registo de medicamentos continuava a ser uma responsabilidade nacional.

Apesar dos diferentes sistemas regulamentares serem baseados nos mesmos princípios base, os requisitos técnicos nacionais divergiam entre países. O panorama começaria a mudar com a formação da Comunidade Económica Europeia (CEE) em 1957, atualmente designada por União Europeia (UE).

Os esforços europeus (CEE) para harmonizar os requisitos para a aprovação de medicamentos começaram em 1965, com a aprovação da primeira diretiva, a 65/65/CEE, que determinou que nenhum medicamento poderia ser comercializado na Comunidade Europeia (CE) até que pelo menos fosse aprovado por uma autoridade competente na Europa. O objetivo desta legislação era ter-se um padrão comum para a aprovação de comercialização de medicamentos dentro da CEE. Ao mesmo tempo, entraram em vigor diretivas específicas para certas categorias de produtos, como radiofármacos, medicamentos imunológicos e homeopáticos, bem como, diretivas relativas à classificação, rotulagem e promoção.

A abordagem europeia comum, cresceu com a expansão da União Europeia para 15 países e depois para 27. Os princípios de harmonização da UE foram também adotados pela Noruega e Islândia. Este processo de harmonização europeu bem-sucedido deu impulso às discussões sobre a harmonização numa escala internacional mais ampla.

1.1.1 A Harmonização Internacional

A harmonização dos requisitos regulamentares foi iniciada pela CE, na década de 1980, quando a CE avançou para o desenvolvimento de um mercado único para os produtos farmacêuticos. O sucesso alcançado na Europa, demonstrou que a harmonização era viável. Ao mesmo tempo, existiam discussões entre a Europa, o Japão e os EUA, sobre as possibilidades de harmonização. Foi na Conferência das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, sigla em inglês) da Organização Mundial Da Saúde (OMS) realizada em Paris, em 1989, que planos de ação concretos se começaram a materializar. Pouco tempo

depois, as autoridades abordaram a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA, sigla em inglês) para discutirem uma iniciativa conjunta reguladora da Indústria sobre harmonização internacional. Foi assim que o Conselho Internacional de Harmonização (ICH, sigla em inglês) foi concebido ([sítio da ICH](#)).

A ideia por trás da criação da ICH, foi estabelecer-se um fórum para promover a harmonização dos requisitos técnicos e regulamentares para o registo de medicamentos em diferentes regiões do mundo, a fim de se facilitar o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos de forma mais eficiente e económica. Antes da criação da ICH, os requisitos regulamentares para o registo de medicamentos diferiam significativamente entre os países, o que tornava o processo de desenvolvimento e aprovação de medicamentos mais complexo e demorado. Além disso, as diferenças regulatórias também dificultavam o desenvolvimento global de medicamentos e a troca de informações entre os reguladores.

Um dos objetivos principais foi encontrar maneiras de reduzir a duplicação de esforços regulamentares e promover a aceitação mútua dos dados de testes pré-clínicos e clínicos em diferentes regiões.

Na primeira reunião do ICH, foram acordados os Termos de Referência e foi decidido que os Tópicos selecionados para harmonização seriam divididos em Qualidade, Segurança e Eficácia, de modo a refletir os três critérios que são a base para a aprovação e autorização de novos medicamentos.

Desde a sua criação em 1990, a ICH vem evoluindo gradualmente. Na primeira década houve um progresso significativo no desenvolvimento de orientações ICH em matéria de qualidade, segurança e eficácia, mas também trabalharam noutras áreas multidisciplinares importantes, que incluíram a criação do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA, sigla em inglês) e o Documento Técnico Comum (CTD, sigla em inglês). À medida que a ICH entrava no novo milénio, a necessidade de expandir a comunicação e a difusão de informações sobre as Diretrizes da ICH com regiões não pertencentes ao ICH tornou-se o foco principal. A atenção também foi direcionada ao longo da segunda década para facilitar a implementação das próprias Diretrizes nas regiões da ICH, bem como, mantê-las atualizadas à medida que a ciência e a tecnologia evoluem ([sítio da ICH](#)).

Agora na sua quarta década de atividade, a atenção está voltada para a extensão dos benefícios da harmonização para além das regiões fundadoras da ICH.

A formação da ICH foi um marco importante na harmonização das regulamentações farmacêuticas internacionais.

A colaboração entre Reguladores e a Indústria na ICH, tem sido fundamental para se estabelecerem padrões internacionais e se promover a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos em todo o mundo. A harmonização regulamentar alcançada pela ICH veio facilitar o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos, além de promover a disponibilidade global de terapias inovadoras aos pacientes.

1.1.2 O Documento Técnico Comum

Seguindo o bom progresso feito pela ICH na criação de orientações científicas aplicáveis às três regiões, iniciaram-se em 1997 discussões sobre a padronização da formatação dos documentos, com o objetivo de se definir um formato padrão, para o pedido de registo de um novo medicamento, a que se chamou Documento Técnico Comum (CTD).

Apesar da harmonização do conteúdo não poder ter sido alcançada devido a diferenças fundamentais nos requisitos e processos de trabalho entre as diferentes agências, a adoção de um formato comum foi uma conquista muito importante e significativa para a instrução de pedidos de AIM.

As orientações foram adotadas pelas três regiões da ICH em 2000, tendo sido subseqüentemente implementada e consensualmente aceite, na maioria dos outros países.

A adoção do CTD veio economizar muito tempo e esforço aos assuntos regulamentares (AR) na reformatação de documentos para submissão a diferentes autoridades reguladoras. A sua estrutura é exemplificada no esquema abaixo apresentado (ver Figura 1).

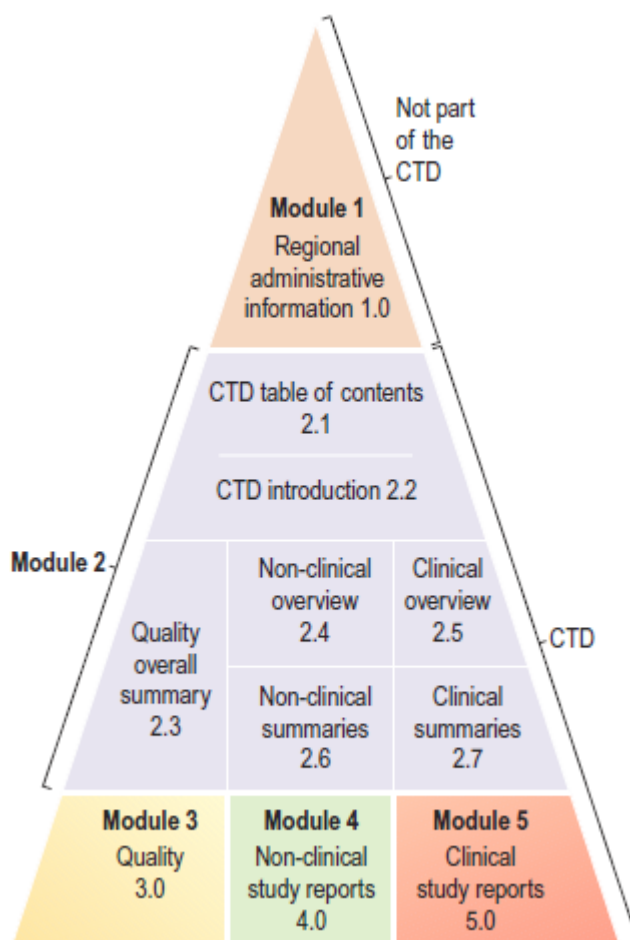


Figura 1 – Esquema representativo da organização do Documento Técnico Comum (CTD)²

1.1.3 O Enquadramento dos Assuntos Regulamentares na Indústria Farmacêutica

A regulamentação do setor da Indústria Farmacêutica, surgiu como resposta às preocupações com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado.

Depois das várias tragédias ocorridas, assistiu-se a um reforço substancial das legislações em matéria de qualidade, segurança e eficácia, o que levou também à criação de

normas mais rígidas, quer para a autorização de comercialização, quer em matéria de Boas Práticas de Fabrico.

Desse reforço legislativo e normativo, resultou a necessidade por parte da Indústria Farmacêutica em criar, nas suas orgânicas internas, departamentos com colaboradores vocacionados para as exigências regulamentares e, para fazerem a interface com as autoridades de saúde.

Os assuntos regulamentares (AR) foram evoluindo ao longo do tempo, impulsionados pelas descobertas científicas, pelas inovações tecnológicas, pela crescente complexidade da legislação e regulamentação, pela globalização dos mercados, pelo desenvolvimento de produtos cada vez mais complexos, pelas crises de saúde pública, pelas mudanças e necessidades da sociedade, etc. Múltiplos fatores foram contribuindo para a adaptação dos assuntos regulamentares às novas realidades ao longo do tempo.

As últimas três décadas testemunharam uma evolução particularmente expressiva dos AR, desde o tempo em que as tarefas administrativas como a compilação de documentos, preparação de dossiers e submissão dos mesmos em papel e por correio às autoridades de saúde eram as tarefas prioritárias, até aos dias de hoje, com as interações e negociações diretas com as autoridades.

No passado, as submissões dos dossiers eram feitas localmente, por país, não existiam procedimentos e regulamentações que permitissem o registo de um mesmo dossier em vários países em simultâneo, pelo que se multiplicavam dossiers de registo para aprovação local em vários países. Os profissionais de AR eram muitas vezes diretores técnicos ou farmacêuticos habilitados em química, fabrico e controlos (CMC, sigla em inglês), que muitas vezes não compreendiam completamente os aspetos pré-clínicos e clínicos.

Hoje existe uma abordagem mais estratégica por parte dos AR, com o objetivo de se conseguir a avaliação, aprovação e acesso ao mercado tão céleres quanto possível. Para que tal aconteça, os profissionais de AR têm de planear criteriosamente a melhor estratégia de execução, o que implica terem um sólido conhecimento das leis e regulamentações, mas também um bom conhecimento das várias fases do desenvolvimento farmacêutico, do próprio setor farmacêutico, bem como, do negócio das empresas em que estão inseridos.

Uma estratégia de execução bem definida, deve ter em consideração as regulamentações e normas globais, para que o caminho estratégico a seguir, esteja em conformidade com os órgãos reguladores para a aprovação e manutenção pós-comercialização. Um plano criteriosamente pensado e desenvolvido, pode posicionar melhor a empresa para responder a circunstâncias imprevistas, por exemplo; identificar e incluir requisitos regulamentares globais para novos mercados logo no início do plano de desenvolvimento de um produto, eliminará os requisitos específicos por país após a conclusão do projeto inicial. Isso economizará tempo e recursos valiosos que podem ser alocados noutros projetos para agilizar o tempo de acesso ao mercado global.

É por isso fundamental o contacto com as agências reguladoras, para se definirem as melhores abordagens à submissão de pedidos de registo. Esse contacto com as autoridades, ajuda as empresas a antecipar questões que possam surgir durante a avaliação dos dossiers. É igualmente importante para se entenderem os requisitos específicos locais e fazer-se a sua ponte com o global.

É absolutamente indispensável que os profissionais de AR compreendam os diferentes requisitos e, as perspectivas das autoridades reguladoras nas diferentes regiões geográficas.

São eles os responsáveis dentro das empresas, por preparar, organizar e assegurar a conformidade com as diretrizes das Boas Práticas de Fabrico, Boas Práticas Clínicas, Boas Práticas Laboratoriais, ICH e demais regulamentações e legislações.

2. O Presente

2.1. A Centralidade dos Assuntos Regulamentares na Indústria Farmacêutica

A crescente complexidade e exigência, veio trazer mais responsabilidades e desafios aos profissionais dos assuntos regulamentares, mas também mais centralidade, importância e reconhecimento aos departamentos regulamentares como tendo um papel estratégico dentro das organizações.

Hoje, os assuntos regulamentares são uma área com várias subfunções diferentes que beneficiam dessa diversidade (ver. Figura 2). Para além disso, trabalham com uma vasta diversidade de produtos e de áreas diversas; como os produtos farmacêuticos, dispositivos médicos, produtos veterinários, produtos biológicos, radiofármacos, produtos nutricionais, cosméticos, etc³.



Figura 2 – Áreas com intervenção dos Assuntos Regulamentares

Se pensarmos na multiplicidade de atividades que são desempenhadas pelos profissionais de assuntos regulamentares, verificamos que os departamentos regulamentares se interrelacionam de forma estreita com praticamente todas as áreas das empresas, desde o desenvolvimento à comercialização, passando pela promoção e acompanhamento do ciclo de vida de cada produto, gerindo todas as alterações que afetam as características aprovadas dos produtos, monitorizando os produtos pós-comercialização, etc.

Neste contexto, é justo afirmar-se, que os departamentos regulamentares e os seus profissionais, ocupam um papel central estratégico e de ligação entre os diversos departamentos das empresas, sendo ainda a interface entre a empresa e as autoridades reguladoras e restantes *stakeholders*, tendo um papel absolutamente determinante para o sucesso dos projetos e dos negócios das empresas (ver Figura 3).



Figura 3 – Centralidade dos Assuntos Regulamentares

2.2 O Papel dos Assuntos Regulamentares na gestão do ciclo de vida dos produtos

Uma boa gestão do ciclo de vida dos produtos é fundamental para garantir uma comercialização bem-sucedida e duradoura.

A gestão do ciclo de vida começa no início da Investigação e Desenvolvimento (I&D) e, continuará até ao fim do prazo de todas as obrigações legais após cessação definitiva da comercialização do produto.

Os assuntos regulamentares desempenham um papel fundamental em todo o ciclo de vida do produto, pois são eles os responsáveis por demonstrar a qualidade, a conformidade, a segurança e a eficácia dos produtos, na documentação submetida às autoridades competentes para avaliação e aprovação, sendo ainda, os responsáveis por garantir que a aprovação seja mantida pelo tempo que a empresa titular da autorização quiser manter o produto no mercado.

São a interface entre a autoridade reguladora e as equipas de projeto, sendo o canal de comunicação com a autoridade reguladora à medida que os projetos avançam, com o objetivo de garantir que o plano estratégico definido para o projeto, antecipará corretamente o que a autoridade reguladora exigirá antes de aprovar o produto. Deste modo, é fundamental que os AR se mantenham permanentemente a par das legislações em vigor, e demais orientações e regulamentos.

Na fase de investigação, uma vez identificados compostos com potencial interesse, os mesmos são testados quanto às suas características não clínicas. Dando-se depois início às fases clínicas, onde se testam ainda mais, a segurança e a eficácia dos candidatos a medicamento. Após triagem clínica bem-sucedida, é submetido às autoridades competentes, um pedido de autorização de comercialização.

Uma vez concedida a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pelas autoridades competentes, pode dar-se início à comercialização do medicamento, não obstante, por meio de alterações pós aprovação, continuarão a ser submetidas alterações à AIM pelos assuntos regulamentares, para garantir que o dossier aprovado pelas autoridades competentes, se encontrará sempre atualizado de acordo com os critérios técnico-científicos vigentes.

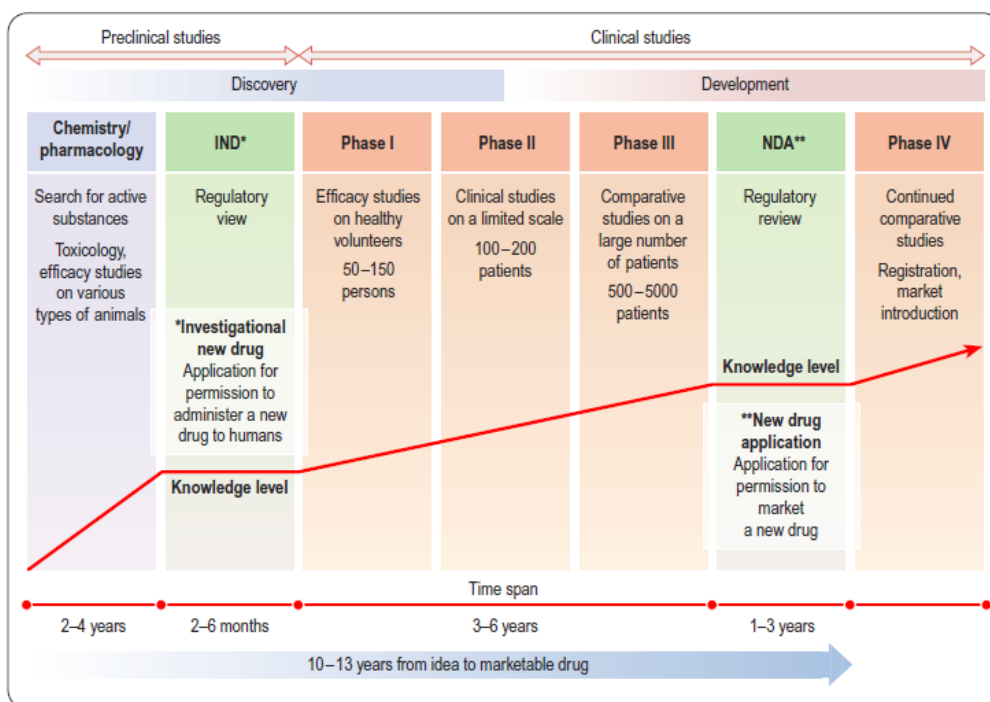
Dada a preponderância da intervenção dos assuntos regulamentares no ciclo de vida dos produtos, vejamos em melhor detalhe o seu papel interventivo nas diferentes fases.

2.2.1 – Da Investigação e Desenvolvimento à Fase Clínica

No início do processo de desenvolvimento, na fase de investigação, é fundamental envolver os assuntos regulamentares para se garantir a estratégia mais adequada para o desenvolvimento clínico, com o objetivo de se planear criteriosamente as diferentes fases dos Ensaio Clínicos (EC), que vão desde a Fase I até à Fase III, que é a fase determinante para fins de registo^{2,4}.

Importa referir que os EC são muito dispendiosos, podem levar anos até estarem completos e, os seus resultados para demonstrar a eficácia de um candidato a medicamento são inerentemente incertos.

Vejamos na figura abaixo (ver Figura 4) o esquema geral de um processo de desenvolvimento de medicamentos.



* IND – Investigational New Drug

**NDA – New Drug Application (USA); MAA - Marketing Authorization Application (UE)

Figura 4 – Processo de desenvolvimento de medicamentos²

Como se pode constatar pelo esquema apresentado, a abordagem seguida nos processos de desenvolvimento é sequencial, projetada para minimizar o risco, permitindo que cada estudo comece apenas quando os estudos anteriores tiverem sido concluídos com sucesso.

Todos os estudos na área não clínica; como a química, a farmacologia, a farmacocinética, o desenvolvimento farmacêutico e a toxicologia, visam estabelecer indicadores de segurança e eficácia suficientes para permitir os estudos e a utilização em humanos. De acordo com a nomenclatura ICH, a documentação do desenvolvimento químico e farmacêutico está relacionada com a avaliação da qualidade, os estudos em animais estão relacionados com a avaliação da segurança e, os estudos em humanos estão relacionados com a eficácia.

Os profissionais de assuntos regulamentares, desempenham um papel fundamental no processo de desenvolvimento, articulando com todas as partes interessadas, para garantir que os requisitos regulamentares sejam incorporados nas diferentes fases do desenvolvimento. Vejamos em maior detalhe as suas principais responsabilidades:

Planeamento da Estratégia Regulamentar: desenvolvem e implementam a estratégia regulamentar a ser seguida durante o desenvolvimento. Para isso, trabalham em estreita colaboração com as equipas de pesquisa e desenvolvimento, fabricantes e outras partes interessadas, para identificar os requisitos regulamentares específicos necessários para o posterior pedido de autorização de comercialização. Neste sentido, é fundamental planejar todas as etapas regulamentares necessárias, assim como os dados que serão exigidos pelas autoridades, bem como, a melhor forma como esses dados serão recolhidos, agregados, organizados e apresentados, de modo a garantir que todas as informações relevantes serão coletadas e incluídas posteriormente num dossier de registo.

Submissão de Pedido de Ensaio Clínico: Antes de iniciarem os EC, os AR são responsáveis por submeterem o pedido à aprovação por parte das agências regulamentares. Para isso, devem garantir que todos os aspetos éticos e de segurança foram considerados no protocolo do estudo.

Avaliação dos Dados Pré-Clínicos e Clínicos: fazem a revisão dos dados pré-clínicos e clínicos gerados durante os estudos de desenvolvimento, de modo a garantir, que todos os critérios de conformidade e requisitos regulamentares são cumpridos. Isso inclui, verificar se os estudos foram conduzidos de acordo com as BPL, BPC, BPF, se os resultados obtidos são válidos e robustos, etc.

2.2.2 – Pedido de Autorização de Introdução no Mercado

O pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) pode ser compilado assim que a fase clínica tenha sido concluída com sucesso e considerada satisfatória pela empresa.

Autoridades diferentes têm requisitos diferentes, pelo que é tarefa do departamento de assuntos regulamentares, compilar toda a documentação da forma mais eficiente possível para satisfazer os diferentes requisitos, e para que o processo de aprovação seja satisfatório em termos da meta prevista para a comercialização oportuna dos produtos.

Antes de solicitarem o pedido de AIM, as empresas farmacêuticas têm de decidir sobre a estratégia de submissão do dossier de registo.

Para esse processo de decisão, é muito importante o *input* dado pelos AR, como o tempo de aprovação estimado com base nos diferentes tipo de registo existentes; os requisitos específicos que o dossier de registo deverá ter para cada país de interesse, os custos a incorrer com o pedido de participação, os custos com os registos, etc.

Para o dossier de registo, os especialistas de CMC, os especialistas não clínicos, os especialistas clínicos, juntamente com os assuntos regulamentares asseguram a compilação de um dossier em CTD em conformidade com os requisitos e, que será submetido nos países de interesse através do(s) procedimento(s) de registo mais adequado(s).

2.2.3 – Comercialização

Após a autoridade competente conceder a autorização de comercialização, o produto pode ser comercializado pelo Titular da AIM, não obstante, a intervenção dos assuntos regulamentares não cessa com a obtenção da aprovação e comercialização, uma vez que as obrigações legais acompanharão todo o ciclo de vida do produto.

No âmbito da pós comercialização, são inúmeras as atividades em que os assuntos regulamentares intervêm; como a submissão de alterações de qualidade, de segurança, de eficácia ou de outra natureza, na execução de atividades de farmacovigilância ou de vigilância, nos pedidos de preço ou de participação, no apoio regulamentar aos fabricantes, no apoio a auditorias e inspeções, na formação interna das empresas, na implementação e manutenção dos processos e procedimentos internos de acordo com as normas, orientações e regulamentações em vigor, nas comunicações internas e externas com os *stakeholders*, etc.

2.3 O Perfil Ideal de um profissional de Assuntos Regulamentares

A crescente complexidade causada por rápidas mudanças e desenvolvimentos no setor da saúde, tornou mais essencial do que nunca que os profissionais de assuntos regulamentares sejam flexíveis na compreensão dos cenários competitivos e das regulamentações em constantes atualizações.

No contexto atual, deve possuir uma série de qualidades e competências para enfrentar os desafios e as exigências que caracterizam o setor.

Vejamos algumas das principais qualificações que um profissional de AR deve ter:

1. Conhecimento regulamentar: é absolutamente fundamental ter-se um sólido conhecimento das legislações, regulamentos, normas e diretrizes aplicáveis ao Setor.
2. Conhecimento técnico: é muito importante ter-se conhecimentos consolidados em várias áreas designadamente; em qualidade, química, farmacocinética, farmacologia, toxicologia, biologia, bioquímica, biotecnologia, estatística, farmacoeconomia, etc.
3. Formação contínua: sendo uma área profissional que atua num setor altamente exigente, regulamentado e em continua evolução, é absolutamente essencial e crítico a atualização contínua dos profissionais sob pena de ficarem desatualizados muito rapidamente.

4. Ética e integridade: lidar com questões regulamentares requer aderência estrita às leis e a padrões éticos e deontológicos, já que as decisões podem afetar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos destinados aos consumidores.

5. Pensamento Analítico: um profissional de assuntos regulamentares deve ser capaz de analisar e interpretar informações complexas e técnicas, por forma a aplicá-las corretamente ao contexto da sua empresa e aos produtos.

6. Pensamento estratégico: um profissional de assuntos regulamentares deve ser capaz de desenvolver e implementar estratégias para lidar com questões regulamentares complexas e garantir a conformidade, tendo em consideração a otimização de processos e os objetivos da empresa.

7. Capacidades de Adaptação: os requisitos regulamentares podem variar de acordo com a região geográfica, o setor e o produto, pelo que, é muito importante ter a capacidade de se adaptar facilmente a diferentes situações e contextos.

8. Resolução de problemas: enfrentar desafios regulamentares requer a habilidade de identificar problemas e encontrar soluções criativas em conformidade com as legislações.

9. Capacidades de Gestão: muitas vezes, o trabalho regulamentar envolve projetos complexos, com prazos apertados e múltiplas partes interessadas. Ter uma boa capacidade de gestão ajuda a garantir que as atividades regulamentares são realizadas de forma eficiente e dentro dos prazos estipulados. Além disso, é fundamental ter a capacidade de saber priorizar tarefas, pois lidar com assuntos regulamentares geralmente envolve múltiplos projetos e prazos, sendo importante ser-se organizado e eficiente na gestão do tempo.

10. Trabalhar em equipa: muitas vezes o trabalho de assuntos regulamentares envolve a colaboração com equipas multidisciplinares, pelo que, ser-se capaz de trabalhar de forma eficaz e harmoniosa com os outros é fundamental.

10. Capacidades de Comunicação: saber comunicar bem e de forma eficaz, é absolutamente crucial, já que essas comunicações envolvem a interação com as autoridades regulamentares, com a indústria farmacêutica, com os profissionais de saúde, com os doentes, pelo que é, absolutamente essencial saber-se comunicar-se claramente, tanto por escrito quanto verbalmente, com as partes interessadas.

11. Adaptação às tecnologias: Nos dias de hoje, a utilização das tecnologias é parte integrante do trabalho regulamentar, pelo que, é absolutamente essencial estar-se familiarizado com as mais diversas ferramentas e softwares, as quais vieram revolucionar as formas como hoje se trabalha e se organizam as tarefas regulamentares. Se pensarmos, na digitalização de documentos, nos sistemas de gestão documental, bases de dados, submissões de pedidos e de registos *online*, interface de dados diretamente com as autoridades de saúde, os acessos remotos, a assinatura digital, são tudo tecnologias utilizadas atualmente no quotidiano regulamentar. Na realidade, os profissionais de AR vieram a beneficiar significativamente da introdução das tecnologias nas suas funções e procedimentos.

12. Conhecimento do Setor e do Negócio: Como as decisões regulamentares têm um impacto direto nos resultados dos negócios da empresa, é fundamental ter-se um conhecimento profundo do setor em que se opera e do portfolio da empresa, por forma a fazer-se uma gestão regulamentar assertiva em todas as vertentes do ciclo de vida dos produtos.

2.4 O papel dos Reguladores e da Indústria Farmacêutica na Pandemia de COVID-19, e a Liderança dos Assuntos Regulamentares

A pandemia de COVID-19 criou enormes desafios à saúde pública em todo o mundo, dada a sua rápida propagação mundial, e ao elevado número de países que a mesma afetou.

Durante a pandemia de COVID-19, as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica, desempenharam papéis cruciais para enfrentar a emergência de saúde pública. Ambos, trabalharam em conjunto para desenvolver, aprovar e disponibilizar rapidamente vacinas, medicamentos e testes diagnósticos para combater o vírus e mitigar os seus efeitos.

A necessidade urgente de desenvolvimento de vacinas para a prevenção da doença e de medicamentos para o tratamento, exigiu uma resposta rápida e levou a um esforço sem precedentes, não apenas por parte da indústria farmacêutica, com o desenvolvimento e fabrico de vacinas e medicamentos, mas também por parte das agências reguladoras, com a flexibilização de procedimentos regulamentares, a fim de se acelerarem os procedimentos de aprovação de vacinas e medicamentos para a COVID-19, mantendo-se os padrões de qualidade, segurança e eficácia exigidos.

2.4.1 O papel das Autoridades Reguladoras

Para responder à pandemia, os requisitos e procedimentos regulamentares existentes, tiveram de ser adaptados pelas autoridades reguladoras, de forma a permitir a avaliação e a aprovação da AIM em circunstâncias extraordinárias, sem qualquer comprometimento no rigor e na robustez científica.

Para tal, a nível europeu, a CE, a EMA e a rede europeia de autoridades competentes adotaram várias medidas em resposta à pandemia, com a adaptação de procedimentos regulamentares como resposta aos desafios colocados, em particular, com o foco em assegurar a acessibilidade às vacinas e medicamentos, para a sua utilização em doentes com COVID-19.

Foram identificadas várias áreas onde foi possível conferir flexibilidade regulamentar, e que foram utilizadas para fazer face às limitações decorrentes das consequências da pandemia da COVID-19, sem comprometimento dos níveis de qualidade, segurança e eficácia, e que permitiram a flexibilidade necessária para facilitar o movimento de vacinas e medicamentos dentro da União Europeia. Estamos a falar de medidas na área da autorização de introdução no mercado e procedimentos regulamentares, fabrico e importação de substâncias ativas e medicamentos, alterações à qualidade, rotulagem e embalagem ([sítio da EMA, INFARMED](#)).

Durante a pandemia, foram implementadas muitas medidas para acelerar os processos de revisão e aprovação de produtos relacionados à COVID-19, permitindo uma resposta mais rápida à emergência de saúde pública.

Um exemplo dessa adaptação e flexibilização, foi a estratégia europeia em matéria de vacinas contra a COVID-19, em que foi adaptado o quadro regulamentar da UE à situação de urgência, tendo sido essencial para acelerar o desenvolvimento, a autorização e a disponibilidade de vacinas na Europa.

A CE juntamente com a EMA, envidou esforços de diálogo com os fabricantes de vacinas, tendo proposto flexibilidade regulamentar em relação aos procedimentos de autorização e, em relação aos requisitos de rotulagem e embalagem das vacinas. Essas medidas temporárias tiveram por objetivo facilitar a rápida disponibilização de vacinas em larga escala, promovendo o aumento da capacidade de fabrico, reduzindo os custos regulamentares, os custos operacionais e de logística, relativos ao transporte e armazenamento, melhorando assim, a distribuição equitativa de doses pelos Estados Membros (EM).

Tendo sido a pandemia um desafio à escala global, as autoridades competentes precisaram de coordenar esforços e compartilhar informações entre si, de modo a conseguir-se uma resposta mais eficiente e consistente à emergência de saúde pública.

As agências reguladoras tiveram um papel crucial e exemplar na comunicação de informações relevantes sobre os produtos médicos, tratamentos e vacinas, garantindo que o público e os profissionais de saúde tivessem acesso permanente a informações precisas e atualizadas.

A CE, em conjunto com a EMA, continua a trabalhar em estreita colaboração com outras agências e organizações internacionais, na partilha de informações, dados e experiências, com o objetivo de se acelerar o desenvolvimento e a aprovação de novos produtos.

Após a aprovação da autorização de comercialização das vacinas para a COVID-19, as autoridades continuam a monitorizar a sua segurança e a sua eficácia, através da revisão contínua dos dados pós comercialização e avaliação dos relatórios periódicos de segurança, por forma a avaliar-se em permanência a relação benefício/risco das mesmas.

2.4.2 O papel da Indústria Farmacêutica

Ao contrário de muitas indústrias que tiveram de encerrar as suas operações devido à pandemia, a indústria farmacêutica não apenas manteve a maioria das atividades em funcionamento, como também fez todos os esforços possíveis para enfrentar rapidamente esse desafio de saúde pública.

A indústria farmacêutica trabalhou em estreita colaboração com as autoridades competentes, tendo desempenhado um papel crucial na pesquisa e no desenvolvimento de vacinas, tratamentos e testes diagnósticos para a COVID-19. As empresas farmacêuticas e biotecnológicas investiram significativamente em pesquisa para identificar e desenvolver tratamentos seguros e eficazes.

Aumentou a produção em escala para atender às necessidades globais, o que incluiu a ampliação das capacidades de fabrico, parcerias com outras empresas e a adoção de tecnologias inovadoras.

Soube garantir os canais de distribuição para que não houvesse faltas de vacinas, medicamentos e meios de diagnóstico *in vitro*, a quem deles precisava.

A indústria farmacêutica continua a trabalhar em estreita colaboração com governos e autoridades reguladoras, investindo no desenvolvimento de novos tratamentos para o coronavírus, pois com o surgimento de novas variantes do vírus, a indústria farmacêutica continua ativamente envolvida na pesquisa e desenvolvimento para atualizar vacinas,

medicamentos e meios de diagnóstico *in vitro*, para garantir que os mesmos continuarão a ser seguros e eficazes contra as novas variantes.

2.4.3 A Liderança dos Assuntos Regulamentares

Os profissionais de assuntos regulamentares enfrentaram a necessidade repentina de garantir a continuidade da pesquisa clínica, do fornecimento, do fabrico e de outras atividades críticas, enquanto as medidas de saúde pública eram implementadas nos diversos países. Isso exigiu muita resiliência e agilidade por partes desses profissionais, para se reagir rapidamente em ambiente de mudança, garantindo a conformidade regulamentar.

Com efeito, os assuntos regulamentares desempenharam um papel absolutamente determinante durante a pandemia de COVID-19 em várias áreas críticas desde o aconselhamento estratégico, na fase de investigação e desenvolvimento, à aprovação, fabrico, rotulagem, distribuição e monitorização pós-comercialização.

Diante da urgência pandémica, muitos órgãos reguladores adotaram abordagens mais ágeis para a revisão e aprovação dos produtos relacionados à COVID-19. Isso incluiu a realização de revisões contínuas, processos acelerados e aprovações mais rápidas. Os assuntos regulamentares aqui desempenharam um papel preponderante na facilitação desses processos, de modo a garantir que os produtos chegassem ao mercado o mais rapidamente possível, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia.

A aprovação rápida e adequada das vacinas e medicamentos foi essencial para acelerar a resposta à pandemia e salvar vidas.

O registo rápido de testes diagnósticos para a COVID-19 desempenharam um papel fundamental na identificação de casos e no controlo da propagação do vírus, permitindo assim uma resposta mais eficaz à pandemia.

No âmbito da coordenação internacional, os assuntos regulamentares desempenharam um papel essencial na coordenação e harmonização das abordagens regulamentares, o que permitiu que produtos aprovados numa região geográfica fossem reconhecidos noutras, facilitando assim a distribuição global de vacinas, medicamentos e de testes de diagnóstico.

Foram absolutamente determinantes no aconselhamento técnico-científico, fornecendo informações e orientações baseadas em evidências às autoridades de saúde, aos profissionais de saúde e ao público em geral, sobre a utilização correta, segura e eficaz das vacinas, medicamentos e dos testes de diagnóstico.

No que concerne à logística e distribuição dos produtos, os assuntos regulamentares envidaram todos os esforços possíveis para que a cadeia de distribuição não tivesse quebras, garantindo que o transporte, armazenamento e distribuição fossem feitos corretamente, de modo a os produtos manterem a sua qualidade, segurança e eficácia.

Relativamente à monitorização pós-comercialização, durante a fase pandémica, foram sempre comunicando com as autoridades de saúde e com os profissionais de saúde as novas informações de segurança, comunicando com total transparência, todas as informações atualizadas, e sempre que necessário, foram tomadas medidas adequadas para garantir a segurança dos pacientes. A monitorização e a comunicação com os diversos *stakeholders*, continua naturalmente a ser feita.

2.5 A Sustentabilidade da Indústria Farmacêutica

Em todo o mundo, há uma pressão cada vez maior sobre a sustentabilidade das indústrias, e a indústria farmacêutica não é uma exceção. Embora todas as indústrias enfrentem os desafios de se tornarem mais sustentáveis, a indústria farmacêutica em particular enfrenta muitos constrangimentos.

A indústria farmacêutica e sua cadeia de distribuição global desempenham um papel crítico no sistema de saúde, mas também impactam significativamente no meio ambiente. Desde a extração de matérias-primas até à eliminação dos medicamentos, a cadeia de operações da indústria tem uma pegada de carbono considerável, pelo que a necessidade de sustentabilidade se tornou mais evidente nos últimos anos, à medida que as preocupações globais com as mudanças climáticas e a degradação ambiental continuam a crescer.

Embora o investimento financeiro em novas terapias forneça aos pacientes novas opções de tratamento e melhor qualidade de cuidados prestados, a indústria farmacêutica também reconhece a sua responsabilidade na transição para um desenvolvimento, fabrico e comercialização mais sustentáveis durante todo o ciclo de vida dos produtos.

As evidências são inequívocas; a saúde pública, a saúde da economia e do planeta, estão intrinsecamente ligadas, e nenhum continente, país ou comunidade, está imune ao impacto das alterações climáticas.

A influência das alterações climáticas na saúde humana e nos sistemas de saúde é óbvia; no entanto, as ações da indústria farmacêutica contribuíram fortemente para a crise climática que estamos a viver. Embora possa não receber tanto reconhecimento quanto outras indústrias, segundo a OMS, o setor farmacêutico é responsável por 4,4% das emissões mundiais e, se nenhuma ação for tomada, as emissões de dióxido de carbono deverão triplicar até 2050.

Preocupações com as alterações climáticas e ambientais, sociais e de governança (ESG, sigla em inglês), afetam todas as partes interessadas desde governos, autoridades de saúde, empresas farmacêuticas, funcionários, investidores, fornecedores, pacientes e o público em geral⁵⁻⁶.

Um dos contribuintes mais significativos para a pegada de carbono da indústria farmacêutica é a produção e o transporte de produtos (ver Figura 5). As empresas farmacêuticas estão a adotar cada vez mais práticas de fabrico sustentáveis, como o uso de fontes de energia renováveis, redução do uso de água e otimização dos processos de produção para minimizar o desperdício. As empresas estão também a começar a explorar métodos alternativos de transporte, como o uso de veículos elétricos ou híbridos para reduzir as emissões do transporte.

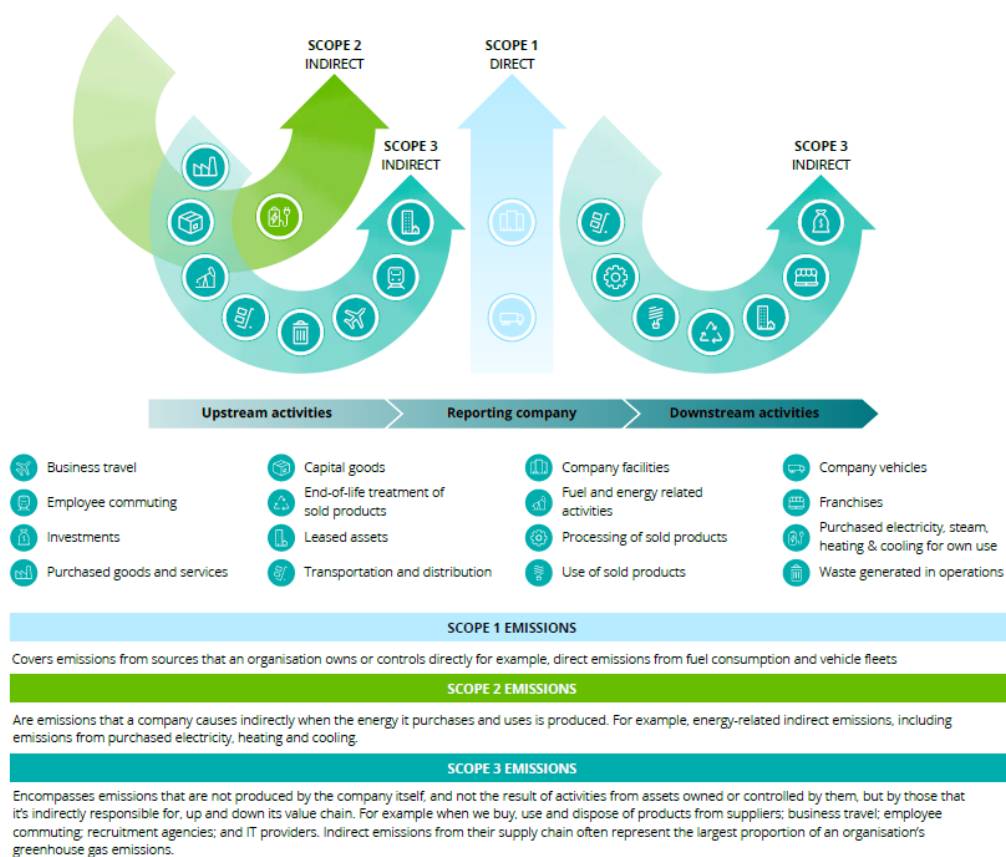


Figura 5 - Visão geral das emissões de carbono em toda a cadeia de valor⁵

Vejamos de que formas a Indústria Farmacêutica se pode tornar mais sustentável:

Redução de desperdício

Um dos grandes contributos para a poluição do meio ambiente é a quantidade significativa de resíduos que a IF gera e que são prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana⁷⁻¹⁰.

A indústria farmacêutica produz diversos resíduos, incluindo produtos químicos, materiais de embalagem e medicamentos não utilizados. A sua eliminação não cuidada pode causar contaminação das águas e dos solos, representando um risco para a fauna e flora.

Neste contexto, é absolutamente fundamental que as empresas adotem medidas para reduzir o desperdício, implementando por exemplo; soluções de embalagens sustentáveis, usando materiais recicláveis e reduzindo o tamanho das mesmas; que se insistam nas campanhas de sensibilização para a correta recolha, eliminação e reciclagem dos produtos farmacêuticos não utilizados, etc.

Química verde

As empresas fabricantes já estão a trabalhar no sentido de reduzirem o número de produtos em excesso e subprodutos, gerados durante o processo de fabrico, usando a chamada “Green Chemistry”:

A química verde é uma abordagem mais sustentável para a síntese química, que procura minimizar ou eliminar produtos químicos perigosos, e reduzir o desperdício durante o processo de fabrico.

As empresas farmacêuticas estão a explorar soluções de química verde, para reduzir o impacto ambiental da produção de medicamentos. Ao usarem produtos químicos mais seguros e sustentáveis, as empresas podem reduzir a quantidade de resíduos gerados durante o fabrico e assim, minimizarem o risco de danos à saúde humana e ao meio ambiente.

Poupança de Água

A água é um recurso crítico na indústria farmacêutica, usada para quase tudo, desde a produção de medicamentos até à limpeza de equipamentos. Para reduzir a utilização de água, as empresas estão a implementar práticas sustentáveis de gestão de água, como o uso de equipamentos com eficiência de água, reciclagem de água e tratamento de águas residuais para reutilização. Algumas empresas inclusive estão a investir em tecnologias que lhes permitem usar água do mar ou água salobra nos processos de fabrico, reduzindo a sua dependência de recursos de água doce.

Energias Renováveis

As empresas farmacêuticas estão a investir cada vez mais em fontes de energia renováveis, como a solar, eólica e geotérmica, para reduzirem a sua pegada de carbono. Muitas empresas estão a instalar painéis solares nas suas fábricas ou obtendo energia de parques eólicos. Algumas empresas também estão a usar energia geotérmica para alimentar as suas instalações ou para aquecer ou arrefecer os edifícios.

Compromisso de todos os *Stakeholders*

O aumento da sustentabilidade na indústria farmacêutica exige o envolvimento de todas as partes interessadas, incluindo funcionários, fornecedores, reguladores e clientes. As empresas devem trabalhar com os fornecedores para garantir que estes cumprem com os padrões de sustentabilidade, tal como devem colaborar com os órgãos reguladores para garantir que cumprem com as diretrizes e regulamentos ambientais. Além disso, as empresas devem envolver-se com os seus clientes educando-os sobre práticas sustentáveis e, incentivá-los a fazerem escolhas sustentáveis.

Economia Circular

Uma economia circular visa dissociar o crescimento do consumo dos recursos finitos. Se as empresas farmacêuticas abraçarem uma economia mais circular, isso ajudará a alcançar os seus objetivos ambientais, bem como, as metas de redução de carbono, aumentando eficiência e redução de custos devido à redução de desperdício e utilização de água e energia¹¹.

Os princípios da economia circular incluem a eliminação de desperdícios e poluição dos produtos e dos processos, reaproveitando e reciclando os produtos e materiais e, regenerando em vez de degradar os sistemas naturais (ver Figura 6).



Figura 6 – Esquema da Economia circular¹¹

A Indústria Farmacêutica apoia uma abordagem circular para as suas operações e produtos, e está alinhada com o Plano de Ação para a Economia Circular da Comissão Europeia.

Para que a indústria farmacêutica atinja as suas metas de emissões zero, é necessário que limite a utilização de recursos naturais e reduza o desperdício. Para que isso seja possível, é necessário que intervenha nos processos do ciclo de vida do produto e na cadeia de valor (ver Figura 7).

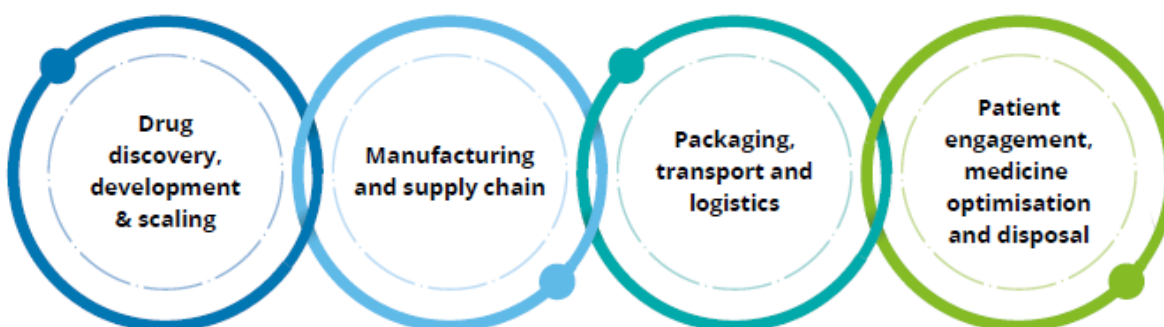


Figura 7 – Áreas estratégicas de intervenção⁵

Com efeito, toda a cadeia a cadeia de valor precisa de ser reformulada, desde a investigação e desenvolvimento até à eliminação dos produtos.

No curto prazo, a IF pode intervir na cadeia de valor de forma a aportar ganhos de sustentabilidade. No longo prazo, com investimento e com a adoção de medidas cruciais, a IF conseguirá atingir a meta da neutralidade de carbono.

Vejam algumas iniciativas propostas que trarão ganhos na redução da pegada ambiental do ciclo de vida de um medicamento (ver Figura 8).





















DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT AND SCALING 	MANUFACTURING AND SUPPLY CHAIN 	PACKAGING, TRANSPORT AND COLD CHAIN LOGISTICS 	PATIENT ENGAGEMENT, MEDICINES OPTIMISATION AND DISPOSAL 
Infrastructure and equipment  <ul style="list-style-type: none"> Optimise heating ventilation air cooling (HVAC) systems Low-energy lighting strategies Utilise lab and building layout Freezer management Efficient fumehood use Minimise autoclave runs 	Supply chain  <ul style="list-style-type: none"> End-to-end visibility Intelligent automation Demand forecasting Inventory management Consolidate suppliers Leverage collective buying power 	Packaging  <ul style="list-style-type: none"> Recover and reuse offcuts Recyclable-by-design Utilise chemically recycled plastic Development of bioplastics 	Product redesign  <ul style="list-style-type: none"> Evaluate mode of delivery (injectables, inhalers, vaccines) Recyclable-by-design packaging Digitise patient information leaflets Product redesign: Design products in parallel with business model
Research design  <ul style="list-style-type: none"> Smarter purchasing decisions Minimise single use plastic Clarify recycling procedures Considerate solvent and reagent selection Recycle personal protective equipment AI-supported discovery Minimise wet-lab experimental steps 	Manufacturing  <ul style="list-style-type: none"> Automated quality testing Optimise inventory levels Flexible scaling of production Utilise continuous manufacturing Predictive maintenance Manufacturing: Embed circular economy principles 	Transport  <ul style="list-style-type: none"> Optimise mode of transport Manage temperature sensitivity Select bio-fuels Increase fuel efficiency 	Transparency about emissions  <ul style="list-style-type: none"> Standardise format of environmental impact data Extensive stability studies to extend shelf life
Clinical trials  <ul style="list-style-type: none"> Adaptive and innovative trial design Remote data collection Minimise travel requirements Utilise hybrid trials Reduce trial failures Review method of medicine delivery 	Water management  <ul style="list-style-type: none"> Comprehensive water management plan Emphasise recycle, reuse, and reduce Selective sorting of water waste High quality monitoring systems Zero liquid discharge 	Cold-chain  <ul style="list-style-type: none"> Prioritise reusable, active systems Rigorous end-to-end temperature control AI to identify risks in real time Analytics to optimise shipping duration and packing procedures 	Reducing medicine waste  <ul style="list-style-type: none"> Reduce non-adherence through patient support programmes Implement agile delivery solutions No-dose wasted programmes Develop smart packaging
Scaling  <ul style="list-style-type: none"> Embed green chemistry principles Considerate solvent selection Minimise hazardous substance use Streamline chemical synthesis process Utilise organic catalysts Minimise waste 	Waste management  <ul style="list-style-type: none"> Waste minimisation plan Hazardous waste regulatory compliance Segregation of waste Flexible storage of waste Single use plastic disposal and medical waste disposal 	Logistics  <ul style="list-style-type: none"> AI-enabled predictions of weather patterns, energy waste and water use Forecast demand Optimise transport routes with advanced analytics 	Disposal of medication  <ul style="list-style-type: none"> Reverse logistics to divert medicine from household waste streams Education and awareness programmes Collection schemes for unused medicine

Figura 8 – Iniciativas Propostas⁵

A indústria farmacêutica está dando passos muito necessários em direção a um futuro mais limpo, com muitas iniciativas de valor. No entanto, ainda há muito trabalho a ser feito antes que a indústria farmacêutica, como um todo, possa ser vista como sustentável.

2.6 O impacto das Tecnologias

As inovações tecnológicas têm impulsionado continuamente o desenvolvimento industrial, e neste momento, encontramos-nos na quarta revolução designada de Indústria 4.0, caracterizada pelo desenvolvimento e integração de tecnologias digitais e físicas nas empresas, com o objetivo de auxiliar o trabalho humano e de agilizar os processos, tornando-os mais eficazes.

As tecnologias da Indústria 4.0 são capazes de gerar, analisar e comunicar informação entre os equipamentos e os humanos, proporcionando uma troca de informações mais transparente e eficaz, o que resulta em respostas mais rápidas.

Não sendo a indústria farmacêutica uma exceção, as novas tecnologias têm um impacto significativo, abrindo novas possibilidades, desafios, e mudando a forma como a IF se desenvolve, fabrica e comercializa os seus produtos.

Importa referir que a indústria farmacêutica ocupa um lugar muito próprio na sociedade, pelo impacto considerável que tem para o bem-estar social, através da melhoria dos níveis de saúde e de qualidade de vida dos cidadãos, sendo responsável por disponibilizar medicamentos que contribuam para esses indicadores, inovando e desenvolvendo terapias que respondam às necessidades de tratamento e prevenção de novas doenças.

É neste contexto que, quer a transformação digital que tem vindo a ocorrer, quer a implementação de novas tecnologias, tem por objetivo garantir o acesso mais rápido a tratamentos seguros e eficazes, e com maior sustentabilidade.

A utilização das tecnologias avançadas como a Inteligência Artificial (AI, sigla em inglês), a internet das coisas (IoT, sigla em inglês), a robótica, a computação em *cloud*, a análise de grandes dados (big data, em inglês), etc, vieram impactar positivamente na IF, mas também na prática clínica, com novas ferramentas ao dispor para o diagnóstico e tratamento, trazendo inúmeras aplicações (ver figuras 9 e 10)¹².

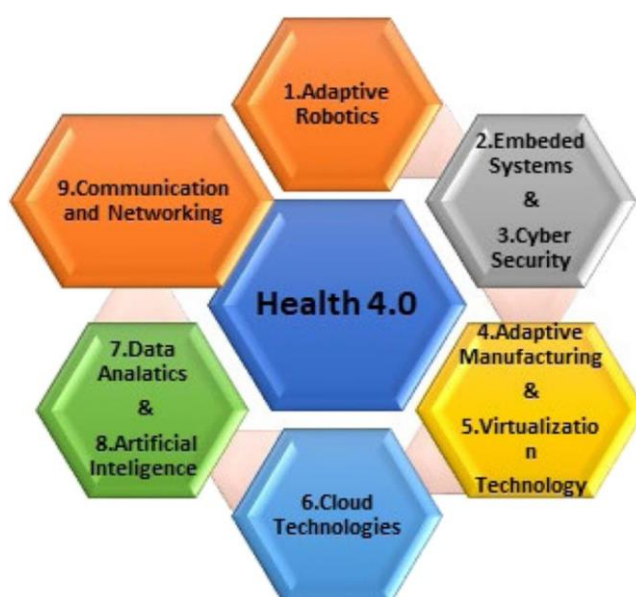


Figura 9 – Aplicações das tecnologias nos setores farmacêutico e da saúde¹²

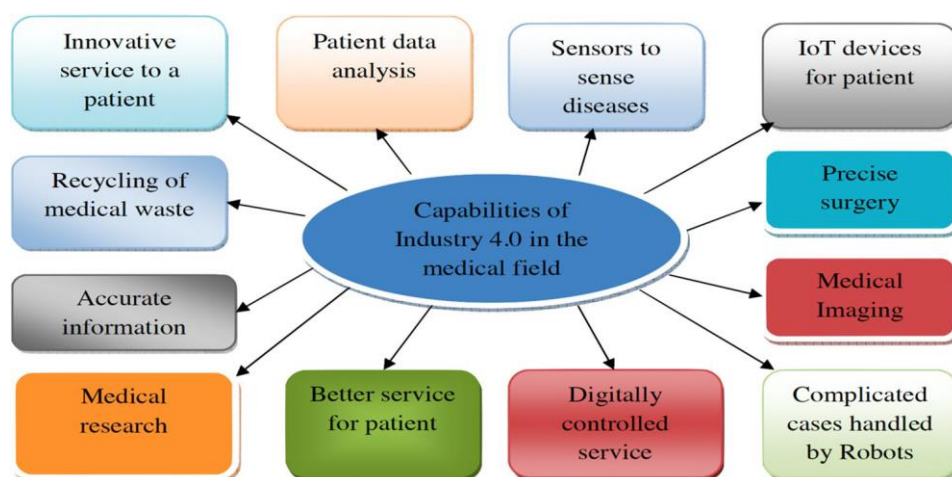


Figura 10 – Aplicações médicas das tecnologias¹²

Neste contexto, passemos em revista algumas das tecnologias que mais estão a contribuir para a transformação do setor.

Inteligência Artificial e Machine Learning

A inteligência artificial (AI, sigla em inglês) e a Machine Learning (ML, sigla em inglês) prosperaram na última década, impulsionadas pelos avanços revolucionários na tecnologia computacional.

As tecnologias, como a AI e a ML, permitem a recolha de dados em diferentes tipos e formatos, fora do contexto tradicional de recolha de dados de cuidados de saúde conhecidos como dados do mundo real (RWD, sigla em inglês), fornecendo evidências valiosas que podem ser transformadas, usando algoritmos de AI, em dados significativos que podem ser usados como evidências do mundo real (RWE, sigla em inglês), na indústria da saúde.

Tendo em consideração que o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, muito oneroso, e com uma baixa taxa de sucesso, as tecnologias de AI e ML tornaram-se muito importantes para o desenvolvimento farmacêutico, pela sua natureza automatizada, pelas capacidades preditivas e pelo aumento em eficiência.

Do ponto de vista dos pacientes e dos negócios, é crucial tornar o processo de desenvolvimento farmacêutico mais eficiente, reduzindo os custos e o tempo de desenvolvimento, e aumentando a probabilidade de sucesso.

Os métodos de ML têm sido usados na descoberta de medicamentos nos últimos 15 a 20 anos com crescente sofisticação. O aspeto mais recente e disruptivo começa a ser a utilização da AI e ML nos ensaios clínicos¹³.

A pandemia de COVID-19 veio acelerar ainda mais a utilização de AI/ML nos ensaios clínicos, devido ao aumento da confiabilidade na tecnologia digital para a recolha de dados dos pacientes e monitorização.

Com efeito, as técnicas de AI/ML, têm o potencial de aumentar a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de medicamentos, trazendo melhorias significativas aos processos de I&D, designadamente na identificação de novas moléculas alvo, na compreensão de associações doença-alvo, na seleção de candidatos a fármacos, na previsão de estruturas proteicas, no design e otimização de compostos moleculares, na compreensão dos mecanismos da doença, no desenvolvimento de novos biomarcadores prognósticos e preditivos, na análise de dados biométricos a partir de dispositivos vestíveis, imagens, na medicina de precisão e, mais recentemente, no desenho de ensaios clínicos, condução e análise¹³.

A utilização de dispositivos na recolha de RWD, a partir de dispositivos inteligentes e plataformas de AI, permitindo a troca e processamento de dados, podem ajudar a melhorar o desenho dos ensaios clínicos em tempo real e com isso, proporcionar maior eficiência. Espera-se que com o uso de RWD se possa tornar os ensaios clínicos mais adaptáveis, por exemplo, na forma de reagir a sinais de segurança identificados em determinados subgrupos populacionais.

Estas práticas podem reduzir os custos dos ensaios clínicos, e podem permitir ensaios num pequeno grupo de população, como por exemplo, no caso de indicações terapêuticas órfãs e noutras doenças raras.

Outra das áreas onde a utilização da AI tem muita aplicabilidade é na farmacovigilância, com a monitorização e recolha de dados de segurança e eficácia dos pacientes, em contexto de comercialização¹⁴.

A tecnologia dos pacientes, e a utilização da AI no processamento de dados, está a permitir a realização de estudos prospetivos através da utilização de dispositivos móveis.

A AI permite a racionalização dos dados recolhidos em contexto de comercialização, permitindo precisão na comunicação e na resposta a outras questões relacionadas com a segurança, como a caracterização e prevalência de doenças, de modo a entender-se melhor o padrão de cuidados prestados, bem como, para validar os resultados clínicos de curto prazo obtidos.

No âmbito da gestão dos riscos, a AI ao utilizar sofisticados algoritmos, permite por exemplo, identificar sinais de segurança decorrentes de eventos adversos raros.

Apesar das muitas oportunidades e avanços tecnológicos que a AI proporciona, também existem desafios associados à sua aplicação. Os maiores desafios, talvez tenham que ver, com a utilização e o uso excessivo da AI nos processos, e nas questões relacionadas com a gestão dos dados e questões de natureza ética, até ao futuro impacto que terá na empregabilidade.

Evidências do Mundo Real

As RWE são evidências clínicas sobre a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, geradas usando RWD. São várias as fontes geradoras de RWD, como os registos eletrónicos de saúde, outros registos, dados de seguradoras, dados gerados pelos pacientes, dados extraídos de aplicações de saúde móveis, etc.

Os dados extraídos dessas fontes podem ser recolhidos e analisados através de diferentes tipos de estudo, como os estudos de coorte prospetivos e retrospectivos, estudos de caso-controlo, e ensaios clínicos pragmáticos.

A RWE na forma de vigilância pós-comercialização, tem sido amplamente utilizada para gerar dados de farmacovigilância, no entanto, nos últimos tempos, para além da segurança, a RWE tem tido outras aplicações, designadamente em diferentes etapas do ciclo de aprovação dos medicamentos, sendo já usada para otimizar o desenho de ensaios clínicos randomizados (RCTs, sigla em inglês)¹⁵.

Tem havido uma crescente conscientização e aceitação da RWE por parte dos diferentes *stakeholders*, incluindo médicos, empresas farmacêuticas, pagadores, reguladores e pacientes.

Estudos de RWE têm sido usados para explorar diferentes aspetos da saúde e da doença, como a epidemiologia, as implicações da doença, padrões de tratamento, a segurança, resultados do tratamento, resultados a longo prazo e, os resultados reportados pelos pacientes, como a satisfação, qualidade de vida, adesão à medicação e a experiência do paciente. Além disso, também podem fornecer informações importantes sobre os aspetos económicos dos produtos farmacêuticos¹⁵.

Tal como a implementação da AI/ML, a utilização da RWE nos estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos pode resultar no encurtamento da duração dos ensaios e na economia de custos.

Vejam algumas das vantagens da aplicação da RWE:

- Não tem critério de elegibilidade estrito e, portanto, menos chances de não haverem exclusões baseadas em medicações concomitantes e comorbilidades.
- É rápida, económica, requer menos tempo necessário para o recrutamento/inscrição de pacientes e conclusão da pesquisa.
- Possibilidade de se realizarem pesquisas que não podem ser feitas com ensaios clínicos randomizados, como os com grupos de alto risco, como mulheres gestantes e crianças.
- Capacidade de rastrear o comportamento do paciente no mundo real.
- Recuperação e acesso rápidos e mais diretos a dados.
- O tamanho maior da amostra facilita a análise de subpopulações e de efeitos menos comuns.
- por último, o tamanho maior da amostra facilita uma melhor generalização e modelagem.

Não obstante os enormes benefícios citados, o desafio mais comumente relatado com a utilização da RWE é muitas vezes a falta de dados e a falta de randomização, bem como, o viés resultante da seleção de pacientes. O princípio inerente à utilização da RWE é baseado na análise de dados de pacientes recolhidos rotineiramente, o que, se não for gerido de forma adequada podem levar a vieses. Além disso, a recolha de dados inconsistente pode levar à falta de dados, o que pode restringir ainda mais a análise de dados e também levar a vieses, impactando negativamente nos resultados analíticos.

A RWE tem um grande valor para o ciclo de vida dos medicamentos, desde que se tenha em consideração, de que o seu potencial depende da qualidade dos dados em consideração, ou seja, o RWD tem apenas valor se for de qualidade e se tiver sido recolhido de forma padronizada de modo a permitir a sua portabilidade e a sua reutilização em diferentes contextos.

Os contínuos avanços tecnológicos irão facilitar a utilização da RWE, e se houver uma estratégia de comunicação e de parcerias entre os diversos *stakeholders*, dessa partilha poderá resultar uma compilação mais eficiente de RWD e a produção de informações utilizáveis e generalizáveis de RWE, garantindo assim o acesso mais rápido e custo-efetivo dos medicamentos aos pacientes.

O impacto nos processos regulamentares

A utilização das tecnologias, como a AI/ML e a RWE, estão a ganhar cada vez mais relevo nos processos regulamentares, pelo apoio que vieram dar ao desenvolvimento de medicamentos e à tomada de decisões. Estas tecnologias vieram aumentar a eficiência regulamentar e fornecer melhores resultados para os pacientes, em benefício da tomada de melhores decisões sobre cuidados de saúde¹⁶.

As autoridades reguladoras começam a ter cada vez mais consciência das inúmeras aplicações que a utilização da AI pode trazer ao setor, constituindo uma oportunidade para a geração de conhecimento e para a melhoria dos processos.

As ferramentas de AI e ML têm o potencial de oferecer suporte eficaz à aquisição, transformação, análise e interpretação de dados em todo o ciclo de vida do medicamento. A sua aplicação pode incluir, por exemplo, abordagens de modelagem AI/ML para substituir, reduzir e refinar o uso de modelos animais durante o desenvolvimento pré-clínico. Em ensaios clínicos, os sistemas AI/ML podem auxiliar na seleção de pacientes com base em certas características da doença ou outros parâmetros clínicos; as ferramentas AI/ML também podem dar suporte ao registo e análise de dados que, por sua vez, serão submetidos aos reguladores nos procedimentos de autorização de comercialização ([sítio da EMA](#)).

Na fase de autorização de introdução no mercado, as aplicações de AI incluem ferramentas para redigir, compilar, traduzir ou fazer a revisão dos dados a serem incluídos nas informações do produto. Na fase de pós-autorização, tais ferramentas podem efetivamente apoiar, atividades de farmacovigilância, incluindo a gestão de relatórios de eventos adversos e a deteção de sinais

A sua utilização traz consigo desafios como a compreensão dos algoritmos, principalmente o seu design e possíveis vieses, bem como, os riscos de falhas técnicas e o impacto mais amplo que pode ter no desenvolvimento de medicamentos e na saúde, não obstante, não deixa de apresentar oportunidades significativas no ciclo de vida do medicamento, desde que seja usada em conformidade com os requisitos legais, éticos e, no respeito pelos direitos fundamentais.

A este propósito, a EMA acabou de publicar um documento de reflexão sobre o uso de Inteligência Artificial no ciclo de vida do medicamento.

É absolutamente fundamental que os agentes reguladores, no apoio à inovação, legislem mais sobre estas tecnologias, garantido naturalmente, que apenas medicamentos seguros, eficazes e de qualidade sejam autorizados¹⁷.

No caso da RWE, a mesma tem sido amplamente aceite no apoio a estudos de segurança de vigilância pós-aprovação; no entanto, a sua integração no desenvolvimento inicial ou durante outras fases do ciclo de vida do medicamento, está apenas a começar a ganhar interesse por parte dos reguladores¹⁶. As principais preocupações em relação ao RWE têm

girado em torno da robustez e qualidade da RWD, e na capacidade de se abordarem os vieses nos estudos usados para gerar o RWE, razão pela qual os RCTs são geralmente considerados o padrão para gerar dados confiáveis. Não obstante, com o advento de novos desenhos de estudo, tecnologia avançada e métodos analíticos que abordam algumas dessas preocupações, juntamente com o reconhecimento do vasto potencial pelos reguladores da RWE, a RWE começa a fazer parte da geração integrada de evidências desde a fase pré-comercialização à fase pós-comercialização, no processo de tomadas de decisão, pois enriquece e complementa os processos de decisão, ao fornecer contexto clínico significativo sobre eficácia¹⁸.

A pandemia veio acelerar a colaboração entre países. Tanto a CE como a EMA e a FDA concordaram que a RWE representa uma grande esperança para o fortalecimento da tomada de decisões sobre os medicamentos ao longo de sua vida útil. Existem benefícios claros da colaboração transatlântica para se alavancar conhecimento, experiência e dados disponíveis, pois essa colaboração ajudará a enfrentar desafios metodológicos e práticos na análise de RWE.

Durante a pandemia de COVID-19, foi absolutamente crítica a importância da RWD de qualidade, gerada a partir de estudos do mundo real. As iniciativas globais sobre a alavancagem da RWE para informar sobre a estratégia de combate à pandemia foram especialmente importantes, porque ilustraram como as diferentes agências reguladoras uniram esforços para gerar RWE, ao fornecerem acesso aos seus RWD, em resposta à crise.

3. O Futuro

3.1 Tendências para o futuro

Prever o futuro é naturalmente incerto, no entanto, as tendências estão aí, o que permite antecipar alguns indicadores que parecem reunir consensualidade na IF e na comunidade reguladora.

O Setor da Saúde está a caminhar no sentido de se adaptar a múltiplos fatores que impactam em todos os aspetos do desenvolvimento, da regulamentação e, na proposta de valor de novos produtos terapêuticos.

As alterações geopolíticas a que temos assistido, bem como, a ascensão da economia verde, vieram enfatizar a importância do fabrico, a segurança das cadeias de distribuição e a redução dos impactos ambientais resultantes do desenvolvimento de produtos.

Se juntarmos a essas alterações, as mudanças impulsionadas pelos avanços da ciência, pela disrupção digital, pelo foco na centralidade do paciente e, na maior colaboração entre as autoridades reguladoras, acelerada pela pandemia de COVID-19, temos todos os ingredientes para uma fase transformativa da Indústria e da regulamentação farmacêutica nos próximos anos.

Disrupção Digital

Não tenhamos dúvidas de que as tecnologias digitais serão provavelmente uma das tendências que mais impacto terá na indústria e nos assuntos regulamentares.

A AI e a ML estão a desempenhar cada vez mais um papel determinante na I&D, pelas inúmeras vantagens que trazem ao processo de desenvolvimento de medicamentos. Por outro lado, a crescente integração da RWE permitirá que os medicamentos cheguem ao mercado mais rapidamente, devido a ensaios clínicos mais rápidos, nos quais estão a ser integrados novos modelos, novas metodologias estatísticas, assim como, a AI para melhorar a eficiência na fase do desenvolvimento.

A utilização dos sistemas AI/ML, como o PandaOmics e o Chemistry42, têm sido usados mais recentemente não apenas para descobrir novas moléculas alvo, mas também para acelerar a identificação de moléculas potenciais candidatas a fármacos¹⁹.

Como a simulação está a desempenhar um papel cada vez mais importante na medicina, está previsto como parte da futura medicina de precisão, o fornecimento ao paciente de um diagnóstico e tratamento personalizados. Tal customização será possível através da tecnologia emergente do Gémeo Digital (Digital Twin, em inglês)²⁰.

Com efeito, a tecnologia Digital Twin (DT, sigla em inglês) está a começar a criar grandes avanços na área da saúde. Os DT são representações virtuais do ativo físico ou processo, que podem replicar o seu comportamento.

Os DT fornecem aprendizagem, raciocínio e recalibração dinâmica, para melhor tomada de decisão, usando dados em tempo real e outras fontes. Por exemplo; podem acelerar o fabrico simulando o fluxo do processo antes da sua implementação, de forma a garantir a otimização do processo e facilitando a transferência de tecnologia, testando a nova fábrica antes de a mesma ser construída ou utilizada, com pessoal treinado em ambiente de DT antes de se entrar realmente em processo de fabrico¹⁹.

Outra aplicação da DT é a capacidade de se modelar a progressão da doença, com essa capacidade será possível, por exemplo, utilizar grupos de controlo DT nos EC, reduzindo as preocupações éticas e operacionais com grupos controlo coorte.

Com a utilização crescente da DT em indivíduos, haverá uma maior capacidade de prever os efeitos médicos antes de se administrar qualquer medicamento ao paciente. Por isso, a utilização de medicamentos de qualidade será melhorada, ao ser possível testar-se primeiro o medicamento, a dosagem, a duração e a via de administração no DT de uma pessoa, reduzindo-se os eventuais riscos que um paciente poderia experienciar com a sua utilização. (ver Figura 11)²¹.

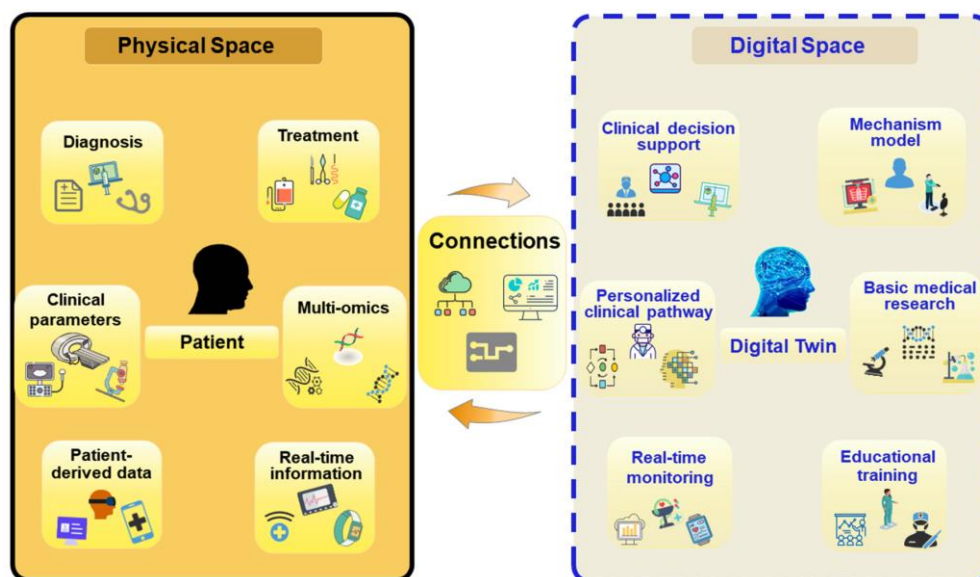


Figura 11 - Aplicação e perspectivas da tecnologia Digital Twin na medicina²¹

Evolução das Terapêuticas

Com os avanços científicos e tecnológicos, a compreensão das doenças ao nível molecular é cada vez maior e mais rápida, o que tem levado a um crescimento significativo de novas terapêuticas inovadoras em desenvolvimento para tratar as doenças. Está-se a falar de produtos de terapia celular e genética, produtos baseados em ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, sigla em inglês), anticorpos biespecíficos, nanocorpos, produtos impressos em 3D, novos produtos de combinação de medicamentos com dispositivos, etc.

O foco no Paciente

Ao longo dos últimos anos tem-se assistido a um aumento da centralidade do paciente em todas as fases do desenvolvimento do medicamento para maximizar o alinhamento do desenvolvimento de produtos com as necessidades dos pacientes.

Os órgãos reguladores têm procurado, nos últimos tempos, incorporar as perspetivas dos pacientes nas decisões regulamentares.

Harmonização Global

Atualmente, as submissões globais de dossiers e planos de desenvolvimento estratégico ainda devem ser adaptadas para acomodar uma variedade de requisitos locais específicos, em termos de documentação e obrigações regulamentares nos países de registo.

Espelhando os avanços em terapêuticas complexas, as autoridades reguladoras procuram cada vez mais trabalhar em conjunto através vários mecanismos, como a harmonização, convergência, confiança, revisão colaborativa e compartilhamento de trabalho, tal como se viu durante a pandemia global de COVID-19.

Neste sentido, as diversas iniciativas, consórcios e programas que têm sido levadas a cabo têm vindo a permitir a partilha de experiências em diferentes geografias, apontando para uma maior colaboração e cooperação entre as autoridades reguladoras, de modo a capacitá-las a enfrentar os desafios de regulamentar sobre terapias novas e inovadoras e garantir a sua rapidez de acesso aos pacientes.

Perspetiva dos Assuntos Regulamentares

De entre as tendências identificadas, as que provavelmente mais impacto terão na forma de trabalhar dos profissionais de assuntos regulamentares, serão a disrupção digital, com especial relevo para a AI, a dimensão humana e a harmonização global, pois são as que previsivelmente mais impactarão diretamente nas atividades regulamentares. A utilização da big data, da AI e ML nos processos regulamentares facilitará a regulação em tempo real, a utilização da RWE e o papel crescente das preferências dos pacientes terá impacto na tomada de decisões regulamentares, e o aumento da harmonização e convergência entre as autoridades reguladoras facilitará muito a gestão das atividades regulamentares (ver Figura 12).

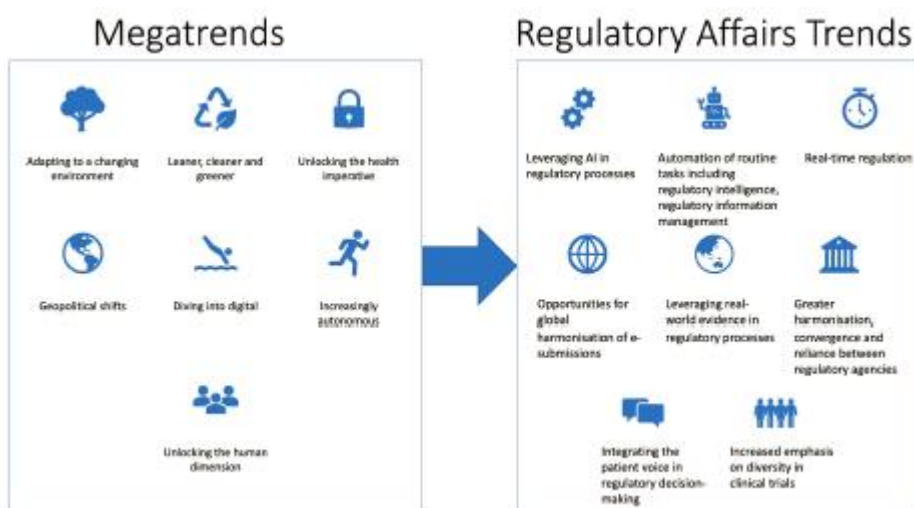


Figura 12 – Tendências com impacto no futuro dos Assuntos Regulamentares¹⁹

Num futuro próximo, os profissionais regulamentares contribuirão cada vez mais para os fluxos de dados, em vez de fluxos de documentação, exigindo que os profissionais regulamentares tenham uma maior literacia digital.

Conclusões

Conforme referi na introdução deste trabalho, o meu objetivo foi o de fazer uma viagem pelo percurso evolutivo Indústria Farmacêutica, centrado nos Assuntos regulamentares, por serem percursos indissociáveis a partir da segunda metade do século XX. Falar-se de Indústria Farmacêutica, é falar-se de regulamentações, e falar-se de regulamentações é falar-se de Assuntos Regulamentares e vice-versa. É incontornável.

Mas nem sempre foi assim, porque nem sempre a Indústria Farmacêutica foi uma indústria moderna, porque nem sempre existiram regulamentações, nem autoridades reguladoras a obrigar as empresas a cumprir com os critérios de qualidade, segurança e eficácia dos produtos, não fazendo sentido a necessidade de existirem profissionais vocacionados para as exigências regulamentares e, para fazerem a interface com as autoridades de saúde, por forma a garantir-se a qualidade, segurança e eficácia dos produtos colocados no mercado.

Felizmente que atualmente nada é como no passado, e a Indústria Farmacêutica é um setor altamente regulamentado que continua e continuará, a desempenhar um papel absolutamente indispensável na descoberta, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos que melhorem a saúde e a qualidade de vida das pessoas em todo o mundo.

A evolução da Indústria Farmacêutica está profundamente interligada com os assuntos regulamentares, que passaram de um papel secundário, no passado, para se tornarem um pilar fundamental no presente e para futuro. A busca contínua pela excelência regulatória é essencial para garantir que os medicamentos continuem a ter qualidade, e a serem seguros, eficazes e acessíveis, enquanto a indústria abraça as inovações que moldarão a próxima geração de tratamentos médicos.

À medida que nos voltamos para o futuro, as tendências apontam para uma intensificação do papel dos assuntos regulamentares na Indústria Farmacêutica. A rápida evolução das terapias genéticas, terapias celulares avançadas, a medicina de precisão, centradas no doente, apresentam desafios e oportunidades únicas. As autoridades reguladoras estão a começar a trabalhar no desenvolvimento de legislações que acomodem as tecnologias emergentes, como a inteligência artificial e a RWE, adotando abordagens mais flexíveis que permitam a rápida avaliação e aprovação dessas terapias inovadoras, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia a segurança dos produtos para os pacientes. Além disso, a globalização da indústria farmacêutica requer uma maior harmonização e convergência das regulamentações internacionais, para se garantir a consistência dos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos produtos à escala global, mas também uma maior colaboração entre agências na partilha de dados, na revisão colaborativa e compartilhamento de trabalho, tal como se viu durante a pandemia global de COVID-19. Neste enquadramento, encontraremos os profissionais de assuntos regulamentares muito empenhados na regulação em tempo real, cada vez mais focados na troca de fluxos de dados, deixando às tecnologias a execução de tarefas outrora burocráticas.

Referências Bibliográficas

1. Rahalkar, H. Historical Overview of Pharmaceutical Industry and Drug Regulatory Affairs. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*. 2012; S11(01)
2. Hägglöf, I., Holmgren, Å. Chapter 20. Regulatory Affairs. *Book Drug Discovery and Development (Second Edition)*. 2013
3. Praneeth, P. Regulatory Affairs and its Role in Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmacy and Biomedical Engineering*. 2016; 3(1) 1-2
4. Laenen, K. The Key Role of Regulatory Affairs in the Pharmaceutical Industry. 2021; <https://qbdgroup.com>
5. Deloitte. Embedding Environmental Sustainability into Pharma's DNA. 2022; <https://www2.deloitte.com>
6. Matilde, M., Runfola, A., Guercini, S. Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research. *Journal of Cleaner Production*. 2020; Volume 262, 121204
7. Larsson, D. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2014; B 369: 20130571
8. Kayode-Afolayan, S., Ahuekwe, E., Nwinyi, O. Impacts of pharmaceutical effluents on aquatic ecosystems. *Journal Scientific African* 17. 2022; e01288
9. Arnold et al. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2014; B 369: 20130569
10. Lacy, R. Pharmaceutical Residues in Freshwater Hazards and Policy Responses. 2019; <https://doi.org/10.1787/c936f42d-en>
11. EFPIA White Paper on Circular Economy. 2016; <https://www.efpia.eu/media/25818/efpia-white-paper-on-circular-economy>
12. Sharma, D., Patel, P., Shah, M. A comprehensive study on Industry 4.0 in the pharmaceutical industry for sustainable development. *Environmental Science and Pollution Research*. 2023; <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26856-y>
13. Kolluri et al. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *The AAPS Journal*. 2022; 24: 19, <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00644-3>
14. Balani, P. Leveraging real-world evidence and AI in regulatory processes. *Book The Future of the Global Pharmaceutical Regulatory Affairs Industry*. 2020; <https://turtlmedia.informa.com>
15. Dang, A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceutical Medicine*. 2023; 37:25–36, <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00456-6>

16. Li et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Frontiers in Medicine. Sec. Regulatory Science Volume 8. 2021; <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>*
17. Heikkinen et al. Role of innovation in pharmaceutical regulation: A proposal for principles to evaluate EU General Pharmaceutical Legislation from the innovator perspective. *Drug Discovery Today. 2023; Volume 28, Number 5*
18. Burns et al. Real-World Evidence for Regulatory Decision-Making: Guidance From Around the World. *Clinical therapeutics. 2022; Volume 44, Number 3*
19. Chisholm, O. Critchley, H. Future directions in regulatory affairs. *Frontiers in Medicine. Sec. Regulatory Science. 2022; Volume 9, <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1082384>*
20. Haleem et al. Exploring the revolution in healthcare systems through the applications of digital twin technology. *Biomedical Technology. 2023; Volume 4, 28-38*
21. Sun et al. Digital twin in healthcare: Recent updates and challenges. *Digital Health. 2023; DOI: 10.1177/20552076221149651*