

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução
no Mercado dos Medicamentos Utilizados no
Tratamento e Prevenção da COVID-19**

Luciano Pedro Alcobia da Silva

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2022

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução
no Mercado dos Medicamentos Utilizados no
Tratamento e Prevenção da COVID-19**

Luciano Pedro Alcobia da Silva

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2022

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

(Luciano Pedro Alcobia da Silva)
Faro, setembro de 2022

Copyright © Luciano Pedro Alcobia da Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

AGRADECIMENTOS

Escrevo estes agradecimentos, exatamente no dia que faz 5 anos desde que embarquei numa das melhores e mais longas viagens da minha vida. E que viagem que foi... Uma jornada repleta de experiências e vivências que se transformaram em memórias.

A poucos passos de terminar este capítulo, expresso o meu mais sincero obrigado.

Ao professor Doutor Jaime Conceição,

por ter aceitado este desafio e ter orientado esta dissertação. A sua disponibilidade, conhecimento e apoio desde o início são imensuráveis. Obrigado por me desafiar a ir mais longe e por me ter acompanhado na última fase desta grande jornada. Pelos conselhos, sugestões, contributos valiosos e revisão cuidada que fez ao longo da escrita da dissertação.

À minha mãe,

por me transmitires tudo aquilo que sou hoje. Obrigado por me ensinares que na vida nem tudo é um caminho linear e que, com a coragem e a determinação necessárias, conseguimos ultrapassar até os obstáculos mais difíceis. Obrigado por apoiares todas as minhas escolhas e por me teres ensinado a nunca desistir.

À minha irmã Diana,

porque se não fosse por ti, nada disto teria sido possível. Obrigado por me ensinares que “o sucesso é a sorte que se conquista com muito esforço”... pelos sucessivos empurrões que me dás na vida, por incessantemente me guiares e queres o melhor para mim. Um obrigado ao Nuno por me apoiar igualmente e me ter levado a conhecer a cidade que seria a minha segunda casa.

À minha irmã Tamára,

por seres um exemplo para mim de força e superação e me mostrares que o caminho se faz em frente. Obrigado pelas visitas a Faro que, mesmo por pouco tempo, me enchiam de carinho.

À minha irmã Babá,

pelas palavras de conforto e paciência quando mais precisei. Um obrigado não chega para te agradecer pela disponibilidade durante estes 5 anos (inclusive as viagens de casa ao Oriente e vice-versa).

À Nicoleta, Ariana, Tiago e Beatriz,

por se terem tornado a minha segunda família. Pelos grandes momentos e aventuras que passamos juntos, decerto os levarei comigo para sempre. Obrigado, Ariana, por todo o apoio incondicional e presença contagiante na minha vida.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

A todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
por me munirem com as ferramentas necessárias para ser um profissional de saúde de excelência e com a responsabilidade e competências necessárias. Um especial obrigado à professora Doutora Isabel Ramalinho por me transmitir com entusiasmo e paixão os valores do que é de se ser um farmacêutico.

A todos que de alguma forma partilharam este caminho comigo. O meu muito obrigado!

RESUMO

A atual pandemia da doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) tem desafiado a saúde pública, provocando grandes impactos sociais, económicos, culturais e políticos. Este cenário de emergência levou investigadores, autoridades competentes de medicamentos e de saúde, indústrias farmacêuticas e governação política a mobilizarem-se de modo a dar resposta ao aumento rápido e acentuado de infeções, internamentos e óbitos.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta Dissertação foram os seguintes: i) analisar a resposta à pandemia de COVID-19 das diversas entidades envolvidas na avaliação e regulação de medicamentos, tais como a Comissão Europeia, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde; ii) descrever o processo regulamentar de desenvolvimento, avaliação, autorização e pós-comercialização dos medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da COVID-19; e iii) comparar as metodologias regulamentares implementadas, no que respeita ao processo de autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos, entre a EMA e a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) durante a pandemia de COVID-19.

Concluiu-se que, a nível mundial, foram realizados diversos esforços que permitiram a aprovação de medicamentos (com uma relação benefício/risco positiva) em tempo recorde, cumprindo-se toda a legislação e enquadramento regulamentar associados, e sem comprometer a sua qualidade, segurança e eficácia. Das diversas iniciativas adotadas, destacam-se, por exemplo, o procedimento de revisão contínua, o aconselhamento científico rápido através do estabelecimento de grupos de trabalho e a adoção de medidas regulamentares de flexibilidade para a rotulagem e embalagem. Atualmente (31 de agosto de 2022), estão autorizados na União Europeia diversos medicamentos para prevenir e tratar a COVID-19. A título de exemplo, salientam-se as seis vacinas disponíveis (Comirnaty®, Nuvaxovid®, Jcovden®, Spikevax®, vacina contra a COVID-19 Valneva® e Vaxzevria®) e alguns fármacos como o *remdesivir* (Veklury®), o *sotrovimab* (Xevudy®) e o *regdanvimab* (Regkirona®).

Palavras-chave: Autorização de Introdução no Mercado; Medicamentos; COVID-19; Regulamentação; Agência Europeia de Medicamentos; Administração de Alimentos e Medicamentos.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ABSTRACT

The current pandemic of the disease caused by coronavirus 2019 (COVID-19) has challenged public health, causing major social, economic, cultural, and political impacts. This emergency scenario has prompted researchers, competent medicines and health authorities, pharmaceutical industries, and political governance to mobilize to respond to the sudden and sharp increase in infections, hospitalizations, and deaths.

Based on the previous considerations, the main objectives of this Dissertation were the following: i) to analyse the response to the COVID-19 pandemic of the various entities involved in the evaluation and regulation of medicines, such as the European Commission, the European Medicines Agency (EMA) and the European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care; ii) to describe the regulatory process for the development, evaluation, authorization and post-marketing of medicines used in the treatment and prevention of COVID-19; and iii) to compare the regulatory methodologies implemented, with regard to the marketing authorization process for medicines between the EMA and the Food and Drug Administration (FDA) during the COVID-19 pandemic.

It was concluded that, worldwide, several efforts were performed that allowed the approval of medicines (with a positive benefit/risk ratio) in record time, complying with all associated legislation and regulatory framework, and without compromising their quality, safety, and efficacy. For example, among the several implemented initiatives, the rolling review process, the rapid scientific advice through the establishment of working groups and the adoption of regulatory flexibility measures for labelling and packaging can be highlighted.

Currently (August 31, 2022), several medicines are authorized in the European Union to prevent and treat COVID-19. For instance, the six available vaccines (Comirnaty[®], Nuvaxovid[®], Jcovden[®], Spikevax[®], COVID-19 vaccine Valneva[®] and Vaxzevria[®]) and some drugs, such as *remdesivir* (Veklury[®]), *sotrovimab* (Xevudy[®]) and *regdanvimab* (Regkirona[®]), can be emphasized.

Keywords: Marketing Authorization; Medicines; COVID-19; Regulation; European Medicines Agency; Food and Drug Administration.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Índice

| | |
|---|------|
| AGRADECIMENTOS | III |
| RESUMO | V |
| ABSTRACT | VII |
| ÍNDICE DE FIGURAS | XIII |
| ÍNDICE DE QUADROS | XV |
| LISTA DE ABREVIATURAS | XVII |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. SISTEMA REGULAMENTAR EUROPEU DO MEDICAMENTO | 3 |
| 2.1. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS | 3 |
| 2.1.1. Comité de Medicamentos de Uso Humano | 5 |
| 2.1.2. Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância..... | 6 |
| 2.2. COMISSÃO EUROPEIA | 7 |
| 2.3. DIREÇÃO EUROPEIA DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS E CUIDADOS DE SAÚDE | 7 |
| 2.3.1. Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos ... | 8 |
| 3. SISTEMA REGULAMENTAR NACIONAL DO MEDICAMENTO | 9 |
| 3.1. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. | 9 |
| 3.1.1. Comissões Técnicas Especializadas | 10 |
| 3.1.2. Unidades Orgânicas | 11 |
| 4. FASES DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS | 13 |
| 4.1. FASE DE DESCOBERTA..... | 14 |
| 4.2. FASE PRÉ-CLÍNICA | 14 |
| 4.3. FASE CLÍNICA..... | 15 |
| 4.3.1. Fase I..... | 15 |
| 4.3.2. Fase II..... | 16 |
| 4.3.3. Fase III..... | 16 |
| 4.4. FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO | 17 |
| 5. AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO | 19 |
| 5.1. PROCEDIMENTOS DE AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS..... | 19 |
| 5.1.1. Procedimento Centralizado..... | 21 |
| 5.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo..... | 22 |
| 5.1.3. Procedimento Descentralizado | 23 |
| 5.1.4. Procedimento Nacional | 24 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.2. | DOCUMENTO TÉCNICO COMUM..... | 25 |
| 6. | DOENÇA DO CORONAVÍRUS 2019 | 29 |
| 6.1. | EMERGÊNCIA E EVOLUÇÃO DO SARS-COV-2..... | 29 |
| 6.2. | IMPACTO MUNDIAL NA SAÚDE PÚBLICA | 29 |
| 7. | O PAPEL DAS ENTIDADES EUROPEIAS NA PANDEMIA DE COVID-19..... | 31 |
| 7.1. | AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS | 31 |
| 7.1.1. | Plano de Ameaças à Saúde Pública | 32 |
| 7.1.2. | Plano de Continuidade de Negócio COVID-19 | 33 |
| 7.1.3. | Grupo de Trabalho contra a Pandemia de COVID-19..... | 34 |
| 7.1.4. | Investigação e Desenvolvimento..... | 36 |
| 7.1.4.1. | Aconselhamento Científico Rápido | 38 |
| 7.1.4.2. | Planos de Investigação a Medicamentos Pediátricos | 39 |
| 7.1.5. | Avaliação e Autorização de Introdução no Mercado | 41 |
| 7.1.5.1. | Revisão Contínua | 41 |
| 7.1.5.2. | Avaliação Acelerada..... | 43 |
| 7.1.5.3. | Programa de Uso Compassivo..... | 44 |
| 7.1.5.4. | Autorização Condicional de Introdução no Mercado | 45 |
| 7.1.6. | Pós-Comercialização e Monitorização do Medicamento..... | 46 |
| 7.1.6.1. | Plano de Farmacovigilância Para as Vacinas da COVID-19..... | 47 |
| 7.1.7. | Outras Medidas | 49 |
| 7.1.7.1. | Programa PRIME..... | 49 |
| 7.1.7.2. | Cooperação Internacional | 50 |
| 7.1.7.3. | Transparência | 51 |
| 7.2. | COMISSÃO EUROPEIA | 52 |
| 7.2.1. | Investigação e Desenvolvimento..... | 53 |
| 7.2.1.1. | Aprovação Rápida dos Ensaio Clínicos..... | 54 |
| 7.2.2. | Autoridade Europeia de Preparação e Resposta a Emergências Sanitárias | 55 |
| 7.2.3. | Flexibilidade Regulamentar | 56 |
| 7.2.4. | Outras Medidas | 57 |
| 7.2.4.1. | Cooperação Internacional | 57 |
| 7.2.4.2. | Extensão do Mandato da EMA e ECDC..... | 58 |
| 7.3. | DIREÇÃO EUROPEIA DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS E CUIDADOS DE SAÚDE | 59 |

| | |
|---|----|
| 8. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA COVID-19 NA UNIÃO EUROPEIA | 61 |
| 8.1. PREVENÇÃO | 61 |
| 8.1.1. O Exemplo da Comirnaty® | 62 |
| 8.2. TRATAMENTOS | 69 |
| 9. COMPARAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS REGULAMENTARES EUROPEU E NORTE-AMERICANO | 73 |
| 10. CONCLUSÃO | 77 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 79 |
| ANEXOS | 89 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 4.1: Processo de investigação, desenvolvimento e aprovação de um novo medicamento. Adaptado de ⁽⁶⁶⁾ | 13 |
| FIGURA 5.1: Procedimentos de AIM na UE..... | 20 |
| FIGURA 5.2: Constituição do CTD. O CTD está distribuído em cinco módulos. O módulo um é específico para cada região e os módulos dois, três, quatro e cinco são comuns para todas as regiões. Adaptado de ⁽¹⁰⁰⁾ | 27 |
| FIGURA 7.1: Comparação entre as etapas do desenvolvimento tradicional de uma vacina e o desenvolvimento atual de uma vacina para prevenir a infeção causada pelo SARS-CoV-2. Adaptado de ⁽¹²⁾ | 37 |
| FIGURA 7.2: Processo de revisão contínua pela EMA. Adaptado de ⁽¹¹⁾ | 42 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ÍNDICE DE QUADROS

| | |
|---|----|
| QUADRO 8.1: Visão geral das vacinas contra a COVID-19 aprovadas na UE e sob revisão contínua pela EMA (até 31 agosto de 2022). Adaptado de ⁽²⁾ | 62 |
| QUADRO 8.2: Visão geral dos marcos importantes no processo de desenvolvimento e aprovação da vacina Comirnaty®. Adaptado de ⁽⁸⁹⁾ | 64 |
| QUADRO 8.3: Panorama regulamentar das vacinas para a COVID-19 que receberam CMA na UE. Adaptado de ⁽⁸⁹⁾ | 65 |
| QUADRO 8.4: Visão geral dos medicamentos utilizados para tratar a COVID-19, aprovados na UE e sob avaliação pela EMA (até ao dia 31 agosto de 2022). Adaptado de ⁽¹⁹⁰⁾ | 70 |
| QUADRO 9.1: Acesso antecipado a medicamentos ainda não aprovados e vias de aprovação acelerada de medicamentos nos Estados Unidos da América e na UE. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾ | 73 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

LISTA DE ABREVIATURAS

- AIM** – Autorização de Introdução no Mercado
- AUE** – Autorização de Utilização de Emergência
- CE** – Comissão Europeia
- CHMP** – Comité de Medicamentos de Uso Humano
- CAM** – Comissão de Avaliação de Medicamentos
- CAT** – Comité de Terapias Avançadas
- CMA** – Autorização Condicional de Introdução no Mercado
- CMDh** – Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Medicamentos de Uso Humano
- COVID-19** – Doença causada pelo coronavírus 2019
- CTD** – Documento Técnico Comum
- DGAV** – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
- ECDC** – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
- eCTD** – Documento Técnico Comum Eletrónico
- EDQM** – Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde
- EEE** – Espaço Económico Europeu
- EM** – Estado Membro
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos
- EME** – Estado Membro Envolvido
- EMR** – Estado Membro de Referência
- EMRN** – Rede Europeia de Regulação de Medicamentos
- EPAR** – Relatório Público Europeu de Avaliação
- FDA** – Administração de Alimentos e Medicamentos
- GT-COVID-19** – Grupo de Trabalho contra a Pandemia de COVID-19
- GTE** – Grupo de Trabalho de Emergências
- HERA** – Autoridade Europeia de Preparação e Resposta a Emergências Sanitárias
- ICH** – Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
- ICMRA** - Coligação Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos
- INFARMED, I.P.** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

OMCL – Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDCO – Comité Pediátrico

PIP – Plano de Investigação Pediátrica

PRAC – Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

PRIME – *Programa de medicamentos prioritários*

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RPS – Relatório Periódico de Segurança

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2

SAWP – Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico

UE – União Europeia

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19, na sigla em inglês) tem criado desafios à saúde pública em todo o mundo ^(1, 2). Dada a sua rápida propagação mundial e o elevado número de países em que a mesma se disseminou, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, a 11 de março de 2020, a infeção pela síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2, na sigla em inglês) como uma pandemia⁽³⁻⁷⁾.

Atualmente, - 31 de agosto de 2022 -, o número de infeções confirmadas ultrapassou as 608 milhões à escala global, e mais de 6 milhões e 400 mil mortes ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Desta forma, o rápido desenvolvimento de vacinas eficientes e seguras para proteger indivíduos de complicações derivadas da COVID-19, apresentou ser a melhor estratégia de saúde viável para combater a propagação da doença e ajudar na gestão e eventual solução desta crise de saúde pública ^(2, 11, 12).

No entanto, a sequência linear de várias etapas existentes durante o processo de desenvolvimento de uma vacina, até à sua autorização de introdução no mercado (AIM), pode levar, geralmente, entre 10 e 15 anos ⁽¹³⁾.

A necessidade urgente de desenvolvimento de vacinas (prevenção) e fármacos (tratamento), provocada pela pandemia de COVID-19, exigiu uma resposta rápida e levou a um esforço sem precedentes, não apenas dos fabricantes de vacinas, mas também das agências reguladoras, tais como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, na sigla em inglês), a Comissão Europeia (CE) e a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, na sigla em inglês), a fim de acelerar o procedimento de aprovação de medicamentos e assegurando simultaneamente que todos os requisitos/atributos em termos de qualidade, segurança e eficácia são objeto de uma avaliação completa ^(2, 14-16).

Para responder à pandemia, os requisitos e procedimentos regulamentares existentes, adotados pelas entidades do medicamento e de saúde, tiveram de ser adaptados, de forma a permitir uma avaliação e AIM em circunstâncias extraordinárias, sem qualquer comprometimento do rigor e da robustez científica ^(2, 14-16).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Para além disso, as autoridades regulamentares introduziram flexibilidades reguladoras para apoiar o desenvolvimento e avaliação de medicamentos para a COVID-19 ⁽¹⁷⁾.

O objetivo principal desta dissertação consistiu em analisar a resposta à pandemia de COVID-19, das principais entidades envolvidas na regulamentação de medicamentos e saúde pública, tais como a EMA, a CE e a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM, na sigla em inglês) e, ainda, descrever o processo regulamentar de desenvolvimento, avaliação, autorização e pós-comercialização dos medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da COVID-19. Adicionalmente, comparou-se as flexibilidades consequentes da pandemia no processo regulamentar entre a EMA e a FDA, que contribuíram substancialmente para a rápida aprovação de terapêuticas associadas à doença provocada pelo SARS-CoV-2.

Para isso, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica da literatura disponível proveniente de *websites* oficiais, comunicados de imprensa das autoridades de saúde e organismos internacionais, assim como nas bases de dados (isto é, *PubMed*, *ScienceDirect* e *B-on*) e em motores de busca como o *Google Académico*, num período compreendido entre novembro de 2021 a agosto de 2022.

2. SISTEMA REGULAMENTAR EUROPEU DO MEDICAMENTO

O setor do medicamento apresenta na União Europeia (UE) um quadro regulamentar harmonizado, que tem vindo a aprofundar-se desde a aprovação da primeira Diretiva comunitária, a Diretiva 65/65/CEE ⁽¹⁸⁾.

O sistema regulamentar europeu de medicamentos é constituído por uma rede com cerca de cinquenta autoridades reguladoras dos trinta e um países pertencentes ao Espaço Económico Europeu (EEE) (isto é, vinte e oito Estados-Membros (EM) da UE, Islândia, Noruega e Listenstaine), a CE e a EMA. A rede é apoiada por milhares de especialistas oriundos de toda a Europa que asseguram os mais elevados padrões de qualidade. Os peritos são ainda responsáveis por reunir o melhor conhecimento científico possível e fornecer aconselhamento técnico-científico na avaliação, supervisão e pós-comercialização de medicamentos ^(19, 20).

A existência desta rede torna-se possível uma vez que a legislação da UE exige que cada EM opere segundo as mesmas regras e os mesmos requisitos no que diz respeito à autorização e monitorização de medicamentos ⁽²⁰⁾.

O sistema de regulação do medicamento articula-se de forma particular com o Conselho da Europa, através da EDQM, e também com a OMS ⁽²¹⁾.

2.1. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

A EMA, criada em 1995 através do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ⁽²²⁾, é uma agência descentralizada responsável pela avaliação científica dos pedidos de AIM, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos desenvolvidos por empresas farmacêuticas e cuja utilização se destina à UE ⁽²³⁻²⁵⁾.

A EMA protege a saúde humana e animal nos EM da UE, assim como nos países do EEE, assegurando a qualidade, segurança, eficácia de todos os medicamentos de uso humano e de uso veterinário disponíveis no mercado da UE ^(26, 27).

A monitorização da segurança dos medicamentos é realizada de forma constante pela Agência, através de uma rede de farmacovigilância, que envolve os sistemas nacionais de farmacovigilância de cada EM e a CE, e é encarregue de tomar medidas quanto à relação benefício/risco dos medicamentos ^(28, 29).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

A Agência desempenha igualmente um papel na promoção da inovação e investigação na indústria farmacêutica, sendo responsável por fornecer aconselhamento científico aos promotores, assistência na elaboração de protocolos no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos e publicação de orientações sobre os requisitos técnicos dos ensaios de qualidade, segurança e eficácia ^(25, 30).

As avaliações dos pedidos de AIM apresentados através do procedimento centralizado constituem a base da autorização de medicamentos na Europa e são geridos pela EMA ⁽²⁵⁾.

A Agência é dirigida por um conselho de administração independente, cuja missão assenta na supervisão pelas questões orçamentais e de planeamento e funcionamento, sendo composto por trinta e seis membros representantes dos EM, CE, Parlamento Europeu e profissionais de saúde e pacientes ^(29, 31).

São representantes de Portugal no Conselho de Administração da EMA, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) e a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV)^(29, 30).

A EMA possui sete comités científicos que avaliam os medicamentos ao longo do seu ciclo de vida desde os estágios iniciais de desenvolvimento, passando pela AIM até à monitorização da segurança, uma vez que sejam comercializados ⁽³²⁾.

Todas as decisões ou pareceres destes comités são baseados em critérios técnico-científicos e visam determinar se os medicamentos na UE satisfazem os requisitos de qualidade, segurança e eficácia. Os comités científicos da EMA são os seguintes ^(25, 30, 33):

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, na sigla em inglês);
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinário;
- Comité de Medicamentos Órfãos;
- Comité de Medicamentos à base de Plantas;
- Comité Pediátrico (PDCO, na sigla em inglês);
- Comité de Terapias Avançadas (CAT, na sigla em inglês);
- E o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC, na sigla em inglês).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Estes Comités reúnem-se mensalmente e são constituídos por membros nomeados pelos EM. Com efeito, são nomeados pelo Comité responsável um perito relator (*rapporteur*) e um co-relator (*corapporteur*) de diferentes EM, que procedem a uma avaliação independente da documentação submetida. O relatório de avaliação é aprovado pelo Comité científico, e com base nele a CE toma uma decisão formal sobre a autorização do medicamento. Ou seja, a EMA dá parecer positivo ou negativo à concessão de uma AIM e de seguida a CE autoriza/aprova ou não a comercialização de um medicamento ^(33, 34).

Além disso, a Agência possui uma série de grupos de trabalho e grupo conexos, que os comités podem consultar a respeito de questões científicas relacionadas com o seu domínio específico de especialização ^(25, 30, 35).

2.1.1. Comité de Medicamentos de Uso Humano

O CHMP tem um papel fundamental na avaliação dos pedidos submetidos pelos fabricantes de medicamentos e recomenda se deve ou não ser concedida uma AIM. É da responsabilidade deste comité a elaboração de decisões ou pareceres da Agência sobre todas as questões relativas aos medicamentos de uso humano, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 já referido anteriormente ^(22, 35).

Ao efetuarem uma avaliação, os membros do CHMP são apoiados por uma equipa de avaliadores das agências nacionais, que têm diversas especialidades e irão analisar os vários aspetos do medicamento, como a sua qualidade, segurança e eficácia ^(25, 36).

No que concerne ao procedimento centralizado de medicamentos, que permite a comercialização de um medicamento com base numa única avaliação e AIM no mercado a nível da UE, o CHMP é responsável por realizar a avaliação inicial dos pedidos de AIM e considerar as recomendações do PRAC sobre a segurança dos medicamentos. O CHMP está também encarregue da avaliação de possíveis modificações ou alterações relativas aos processos de AIM e, se necessário, recomendar à CE a suspensão do medicamento no mercado, sempre que se verifique que este não apresenta segurança na sua utilização (isto é, apresenta uma relação benefício/risco negativa) ^(25, 30, 37).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Para além das responsabilidades supramencionadas, o CHMP elabora *guidelines* científicas de suporte aos pedidos de AIM pelas indústrias farmacêuticas, fornece aconselhamento científico no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos e coopera com parceiros internacionais na harmonização dos requisitos regulamentares ⁽³⁷⁾.

O CHMP publica um relatório de avaliação científico designado de Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR, na sigla em inglês), referido no artigo 13.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para todos os pedidos de medicamentos de uso humano aos quais tenha sido concedido ou recusado uma AIM. Este relatório científico, fornece informações públicas sobre um medicamento, incluindo a forma como o CHMP avaliou os estudos realizados, emitindo no final recomendações acerca do uso do medicamento. O EPAR contém ainda um resumo escrito de forma compreensível para o público ^(22, 30, 38).

2.1.2. Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

O PRAC é responsável por avaliar todos os aspetos relacionados com a gestão de risco de medicamentos de uso humano, que inclui a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionadas com o risco de ocorrência de qualquer reação adversa a medicamentos (RAM), tendo em conta o efeito terapêutico do medicamento, modelo e avaliação dos estudos de segurança pós-autorização e auditoria de farmacovigilância ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Após essa avaliação, o PRAC emite recomendações sobre questões relacionadas com a monitorização da segurança de medicamentos ao CHMP que serão consideradas por este, quando adotar opiniões relativas aos medicamentos autorizados através de procedimento centralizado e, no caso de envolver os procedimentos descentralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional, ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Medicamentos de uso humano (CMDh, na sigla em inglês) ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

2.2. COMISSÃO EUROPEIA

A CE, instituída em 1958 ⁽⁴²⁾, caracteriza-se por ser o órgão executivo da UE, e exerce um papel indispensável na regulação de medicamentos ⁽²⁰⁾.

Com base numa avaliação científica realizada pela EMA, a CE possui a decisão jurídica de conceder, suspender, revogar ou alterar a AIM de qualquer medicamento, no que respeita aos produtos autorizados a nível central, e das autoridades nacionais competentes dos EM, no que toca aos produtos autorizados a nível nacional ⁽²⁵⁾.

Na sequência de uma avaliação do PRAC, a CE tem o direito de atuar a nível da UE, sempre que for detetado um risco de segurança relacionada com um medicamento autorizado a nível nacional e se for considerado essencial implementar medidas regulamentares harmonizadas em todos os EM ⁽²⁰⁾.

A CE está também competente para intervir em matérias relacionadas com a regulamentação de medicamentos, no qual pode propor ou alterar legislação do setor farmacêutico, adotar medidas de execução e supervisionar a correta aplicação da legislação da UE, bem como assegurar a devida colaboração com os parceiros internacionais pertinentes, promovendo o sistema regulador da UE à escala global ⁽²⁰⁾.

2.3. DIREÇÃO EUROPEIA DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS E CUIDADOS DE SAÚDE

A EDQM é a organização que, desde 1964, é responsável pela proteção da saúde pública, ao garantir o acesso a medicamentos e cuidados de saúde de qualidade ⁽⁴³⁾.

Isto torna-se possível através do estabelecimento de padrões oficiais da qualidade, através da publicação da Farmacopeia Europeia, que especificam os requisitos que os medicamentos de uso humano e de uso veterinário, bem como os seus componentes (isto é, substâncias ativas, excipientes e acondicionamento primário), devem obedecer/cumprir. Os padrões estabelecidos pela EDQM são uma referência científica, reconhecidos e aplicados internacionalmente ⁽⁴³⁾. Assim, todos os fabricantes de medicamentos, substâncias ativas e excipientes devem aplicar esses padrões da qualidade ⁽⁴⁴⁾.

A EDQM pode ainda conceder certificados de adequação, após os fabricantes demonstrarem que a substância que produzem pode ser adequadamente controlada pelos padrões da qualidade definidos na Farmacopeia Europeia ⁽⁴³⁾.

2.3.1. Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos

A EDQM é ainda responsável por coordenar a rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL, na sigla em inglês), cuja missão é apoiar as autoridades reguladoras nacionais no controlo da qualidade dos medicamentos para uso humano e veterinário disponíveis no mercado ⁽⁴⁵⁾.

A OMCL compreende instituições públicas (isto é, as autoridades reguladoras competentes do medicamento) que realizam testes laboratoriais e analíticos a produtos farmacêuticos. Ao testarem os medicamentos independentemente dos fabricantes, garantem a imparcialidade e ausência de conflito de interesses, fornecendo suporte técnico-científico e analítico fundamental para o trabalho das agências reguladoras encarregadas de controlar a segurança do mercado de medicamentos ^(43, 46).

Para além disso, são responsáveis por auxiliar na avaliação do módulo da qualidade do Documento Técnico Comum (CTD, na sigla em inglês), apoiar as avaliações de farmacovigilância e deteção de medicamentos ilegais ou falsificados, após análise de amostras suspeitas ^(43, 46).

3. SISTEMA REGULAMENTAR NACIONAL DO MEDICAMENTO

3.1. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.

O INFARMED, I.P., criado em 1993 e com sede em Lisboa, é uma entidade reguladora com a natureza de Instituto Público, dotado de autonomia administrativa e financeira e património próprio, que se enquadra na administração indireta do Estado e cuja atividade se encontra sob a tutela e superintendência do Ministério da Saúde. O INFARMED, I.P. rege-se pelo Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro (Lei Orgânica), e pela Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro (Estatutos) ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

O INFARMED, I.P. regula e supervisiona os setores dos medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos à base de plantas e homeopáticos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo assim o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros ^(50, 51). As atribuições que desenvolve, nos domínios da avaliação, autorização, disciplina, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano e produtos de saúde, decorrem da sua missão e área de atuação, e encontram-se explanadas no Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 fevereiro ^(51, 52).

Enquanto autoridade nacional competente na área dos medicamentos de uso humano, é encarregue da avaliação técnico-científica e autorização de novos medicamentos, assim como de alterações regulamentares a medicamentos já em utilização no mercado. O INFARMED, I.P. coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância e é responsável pela monitorização contínua da segurança dos medicamentos com AIM através da recolha e avaliação das notificações de RAM ^(51, 53).

O INFARMED, I.P. assegura ainda a representação, integração e participação no quadro do sistema regulamentar europeu, incluindo a articulação com a EMA, CE e demais entidades europeias no que concerne à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano ^(47, 48).

Para além disso, é a entidade responsável por verificar a conformidade dos dispositivos médicos e regular e fiscalizar os produtos cosméticos e de higiene corporal do mercado nacional, garantindo que estes cumprem os requisitos legais ^(47, 48, 52).

Salienta-se que os medicamentos de uso veterinário, assim como os suplementares alimentares, não são da responsabilidade do INFARMED, I.P., mas sim da DGAV.

3.1.1. Comissões Técnicas Especializadas

As comissões técnicas especializadas são órgãos consultivos do INFARMED, I.P., constituídos por peritos com qualificações e experiência nas respetivas áreas, e atuam com independência técnica e científica, de acordo com as respetivas competências.

Atualmente, são comissões técnicas especializadas do INFARMED, I.P., as seguintes⁽⁵⁴⁾:

- Comissão da Farmacopeia Portuguesa;
- Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM);
- Comissão de Avaliação de Dispositivos Médicos – Diagnóstico Vitro;
- Comissão do Prontuário Terapêutico;
- Comissão de Medicina Dentária;
- Comissão Técnico-Científica de Cosmetologia;
- Comissão de Uso Racional do Medicamento;
- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica;
- Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde;
- E a Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento.

A entrada de novos medicamentos no mercado exige uma criteriosa e profunda avaliação técnico-científica, uma vez que estão em causa especiais preocupações de proteção da saúde pública. Desta forma, a CAM foi criada de modo a auxiliar o INFARMED, I.P., em matérias relacionadas com os medicamentos de uso humano, em relação à AIM e aos atributos essenciais, isto é, a qualidade, a segurança e a eficácia⁽⁵⁵⁾.

A CAM é composta por avaliadores externos e internos, colaboradores internos e especialistas com experiência e formação técnico-científica, dos quais se pode destacar os representantes nacionais no CHMP da EMA ^(55, 56).

Compete à Comissão da Farmacopeia Portuguesa, genericamente, elaborar, rever, atualizar e interpretar a Farmacopeia Portuguesa, bem como emitir parecer, sempre que solicitada, sobre os assuntos com estes conexos ⁽⁵⁷⁾. Refere-se que,

presentemente, a Farmacopeia Portuguesa é uma tradução-adaptação da Farmacopeia Europeia publicada pela EDQM, com sede em Estrasburgo ^(50, 58).

3.1.2. Unidades Orgânicas

Integram a estrutura organizacional do INFARMED, I.P., as suas unidades orgânicas que apresentam funções orientadas para a regulação, supervisão e fiscalização ^(51, 54).

São unidades orgânicas do INFARMED, I.P., com funções de negócio, as seguintes ⁽⁵⁹⁾:

- Direção de Avaliação de Medicamentos;
- Direção de Gestão do Risco de Medicamentos;
- Direção de Produtos de Saúde;
- Direção de Comprovação da Qualidade;
- Direção de Inspeção e Licenciamentos;
- Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde;
- Direção de Informação e Planeamento Estratégico;
- Gabinete de Relações Internacionais e Desenvolvimento;
- E a Unidade de Projetos Interinstitucionais e para o Sistema de Saúde.

Compete à Direção de Avaliação de Medicamentos assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de registo, avaliação da eficácia, segurança e qualidade, AIM de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado, bem como a gestão desses procedimentos. A avaliação técnico-científica incide principalmente nas vertentes farmacêutica, pré-clínica e clínica. Para além disso, esta Direção é responsável por articular com a EMA, CE e demais instituições europeias, no que concerne à avaliação e supervisão dos medicamentos de uso humano, e gerir as atividades relativas à intervenção do INFARMED, I.P., nos procedimentos de AIM ^(60, 61).

A comprovação da qualidade tem como finalidade verificar a qualidade dos medicamentos humanos, matérias-primas e produtos de saúde comercializados em Portugal. Assim, a Direção de Comprovação da Qualidade participa na garantia da qualidade dos medicamentos, assegurando o controlo analítico dos produtos farmacêuticos no mercado ^(62, 63).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

A qualidade, atributo por excelência do domínio da Tecnologia Farmacêutica, constitui um conceito objetivo, isto é, está relacionada com o cumprimento das especificações e aplica-se ao produto acabado (medicamento) e aos produtos utilizados no seu fabrico (isto é, substâncias ativas e excipientes) ⁽⁶⁴⁾.

Esta Direção apoia a avaliação da qualidade e segurança farmacotoxicológica no âmbito da concessão de AIM de medicamentos e assegura a participação nos OMCL ⁽⁶³⁾. As atividades de monitorização de segurança dos medicamentos e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância são realizadas pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. A esta unidade orgânica compete ainda gerir o sistema de alertas de farmacovigilância e assegurar a participação no programa de monitorização de medicamentos da OMS ⁽⁶⁵⁾.

4. FASES DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

A investigação e desenvolvimento de novos medicamentos constituem um processo moroso, complexo e que acarreta elevados custos, que se divide em quatro etapas principais ⁽⁶⁶⁾:

- Fase de descoberta;
- Fase pré-clínica;
- Fase clínica;
- E fase pós-comercialização.

A **FIGURA 4.1** apresenta o processo desde a investigação básica até à aprovação de um medicamento pela agência reguladora e consequente pós-comercialização.

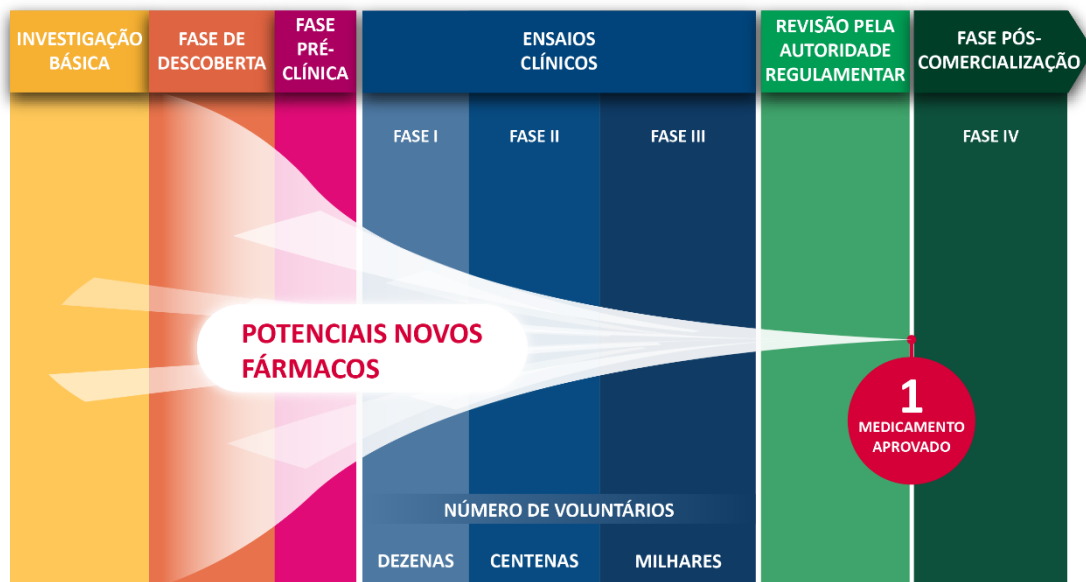


FIGURA 4.1: Processo de investigação, desenvolvimento e aprovação de um novo medicamento. Adaptado de ⁽⁶⁶⁾.

Este processo que vai desde a síntese química (para os medicamentos químicos), ou a utilização de processos biotecnológicos que utilizam organismos vivos ou parte deles (para os medicamentos biológicos), até à aprovação da sua comercialização, pode durar entre 10 a 15 anos, e envolver um investimento superior a 1000 milhões de euros ^(67, 68).

A cada dez mil substâncias ativas, apenas uma ou duas serão medicamentos comercializáveis. O investimento na condução dos ensaios clínicos representa dois terços do custo de desenvolvimento de um novo medicamento ⁽⁶⁷⁾.

4.1. FASE DE DESCOBERTA

A primeira fase no desenvolvimento de novos medicamentos corresponde à fase de descoberta. Esta etapa baseia-se no estudo da doença, na identificação dos alvos terapêuticos e na validação do papel das novas moléculas. Assim, os investigadores procuram descobrir uma molécula ou composto capaz de atuar sobre o alvo terapêutico e alterar o curso da doença, seguindo um conjunto de procedimentos e testes que lhes permitem garantir uma correta avaliação da sua segurança e a otimização das suas propriedades ⁽⁶⁹⁾.

Esta etapa poderá ter a duração de três a seis anos, sendo que, de um total de cinco mil a dez mil moléculas ou compostos, apenas duzentas e cinquenta chegarão à fase pré-clínica e cinco à fase clínica ^(69, 70).

4.2. FASE PRÉ-CLÍNICA

A fase pré-clínica compreende o estudo dos efeitos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos, através de modelos *in vitro*, em agentes patogénicos, células animais ou humanas, e *in vivo*, através de modelos animais como o rato (roedor) ou o cão, o porco e o macaco (não roedores) ⁽⁷¹⁾.

Estes testes incluem a investigação sobre o potencial terapêutico do fármaco e o seu modo de ação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, possíveis interações em termos de farmacocinética com outros medicamentos, bem como a sua toxicidade geral ⁽⁷¹⁾.

Assim, a principal função dos ensaios pré-clínicos é, essencialmente, a de antecipar riscos e complementar a informação obtida na fase seguinte, correspondente aos ensaios clínicos. Para além disso, ainda nesta fase é avaliado se a molécula em estudo apresenta segurança suficiente que permita a passagem à fase clínica ^(69, 72, 73).

4.3. FASE CLÍNICA

Findo o processo de investigação pré-clínica, a fase clínica constitui a forma de avaliar a segurança e eficácia, conduzida em seres humanos, que um futuro medicamento poderá vir a ter ⁽⁷⁴⁾.

De acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (lei da investigação clínica) ⁽⁷⁵⁾, um ensaio clínico é *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”*.

Os ensaios clínicos apresentam-se como a vertente mais expressiva no processo de investigação de novos medicamentos, nomeadamente em termos de investimento necessário ⁽⁷⁶⁾.

Esta etapa é composta por quatro fases que podem estender-se por um período entre seis e sete anos ⁽⁶⁹⁾.

4.3.1. Fase I

Os ensaios de fase I apresentam-se como os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos e têm como objetivo avaliar a tolerabilidade e caracterizar a farmacocinética (isto é, aquilo que o organismo faz ao fármaco) e a farmacodinâmica (ou seja, aquilo que o fármaco faz ao organismo). Estes ensaios visam ainda avaliar qual a melhor via de administração do medicamento experimental, a sua posologia, dose terapêutica, dose máxima tolerada e toxicidade ^(67, 77).

Nesta fase, em geral, os ensaios são conduzidos em indivíduos saudáveis numa amostra de entre dez e cem indivíduos, e têm a duração de algumas semanas a meses. Todavia, poderão também ser incluídos voluntários que apresentem patologias, tais como doentes oncológicos ou com a síndrome da imunodeficiência adquirida ⁽⁶⁷⁾.

As interações medicamentosas e o efeito do género ou idade podem igualmente ser investigadas nesta fase ⁽⁷⁷⁾.

Por fim, refere-se que cerca de 70% dos fármacos testados em Fase I seguem para a próxima fase ⁽⁷⁸⁾.

4.3.2. Fase II

Após estabelecido uma dose ou intervalo de doses adequadas na fase I, e não terem sido detetados problemas de segurança (toxicidade), o ensaio clínico prossegue para a fase II ⁽⁷⁹⁾.

Os ensaios de fase II têm como objetivo avaliar a potencial eficácia terapêutica do medicamento experimental e o seu grau de segurança, bem como determinar a dose e formulação adequadas para os estudos subsequentes ^(67, 80).

Estes ensaios abrangem um número superior de voluntários, de várias centenas de pessoas com patologia ou condição para os quais o medicamento experimental possa ser benéfico, e decorrem num período de aproximadamente dois anos ^(67, 81).

A fase II dos ensaios clínicos pode ser dividida em ensaios de fase IIa e IIb. Os ensaios de fase IIa visam demonstrar a eficácia clínica ou atividade biológica do medicamento experimental, e têm como objetivo a avaliação da dose-resposta, frequência de administração e de outros parâmetros de eficácia e segurança. Os ensaios de fase IIb têm como finalidade determinar a dose ótima do medicamento ^(73, 82).

Após ter sido demonstrado que o medicamento experimental é eficaz contra a patologia em análise e seguro para uso humano, os estudos prosseguem para a fase III ⁽⁸²⁾.

4.3.3. Fase III

Os ensaios de fase III são os mais demorados, com durabilidade variável que pode ir desde alguns meses a vários anos ⁽⁷²⁾.

São estudos em larga escala, que envolvem até cinco mil participantes, e têm como intuito comparar o novo medicamento experimental com um já existente ou placebo. Estes ensaios visam fornecer uma avaliação definitiva da eficácia do medicamento e permitem reunir mais informações sobre a segurança e possíveis RAM ⁽⁸³⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Os ensaios de fase III são considerados cruciais uma vez que reúnem informações sobre a segurança e eficácia necessárias para o pedido de AIM ⁽⁷⁹⁾. Estes ensaios são frequentemente aleatórios e em dupla ocultação ^(82, 84).

Podem ser divididos em ensaios de fase IIIa e IIIb. Os ensaios de fase IIIa são realizados após ter sido comprovada a eficácia do medicamento experimental, mas antes da submissão do pedido de AIM. Os estudos de fase IIIb são conduzidos após ter sido realizado o pedido de submissão de AIM, mas antes da aprovação da sua comercialização ^(73, 82).

4.4. FASE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

A fase pós-comercialização, também designada de fase IV, inicia-se após ter sido concedida a AIM de um determinado medicamento. Estes ensaios incidem sobretudo na recolha de informação sobre a segurança do mesmo na prática clínica, através da farmacovigilância ⁽⁷²⁾.

Estes estudos permitem igualmente recolher dados de forma a avaliar a efetividade do medicamento a longo prazo, em comparação com a eficácia avaliada nos ensaios de fase III ⁽⁸²⁾.

Assim, dado ser avaliada uma população mais ampla e heterogénea de doentes, é possível reunir informações sobre interações medicamentosas adicionais, relação dose-resposta, deteção de RAM previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas e exploração de novas indicações terapêuticas, para além de permitirem determinar o custo-efetividade do medicamento, comparativamente com outras terapêuticas existentes ^(73, 80).

Estes ensaios designam-se de estudos de eficácia pós-autorização e estudos de segurança pós-autorização ⁽⁷²⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

5. AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A definição de AIM surgiu com a publicação da Diretiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro de 1965 ⁽¹⁸⁾, que define a estrutura básica de avaliação e concessão de AIM, na Europa. De acordo com o artigo 3.º, *“Nenhuma especialidade farmacêutica pode ser colocada no mercado de um Estado-membro sem que uma autorização tenha sido previamente concedida pela autoridade competente deste Estado-membro”* ⁽²³⁾.

Assim, para que os medicamentos sejam inseridos no mercado, é necessário um processo minucioso para a sua aprovação com documentação e regulamentação bem fundamentadas, que atestem a qualidade, segurança, eficácia e analisem a relação benefício/risco, sendo que o benefício terá sempre de ser superior ao risco. Após a submissão de todos os resultados dos ensaios clínicos e investigação, e reunindo todas as condições e critérios de conformidade, é obtido um parecer favorável para a AIM através de uma autoridade regulamentar (por exemplo, o INFARMED, I.P. ou a EMA) ^(83, 85).

5.1. PROCEDIMENTOS DE AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Na UE, existem quatro tipos de procedimentos para a concessão de uma AIM, designadamente **(FIGURA 5.1)** ^(30, 84):

- Procedimento Centralizado;
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo;
- Procedimento Descentralizado;
- E Procedimento Nacional.

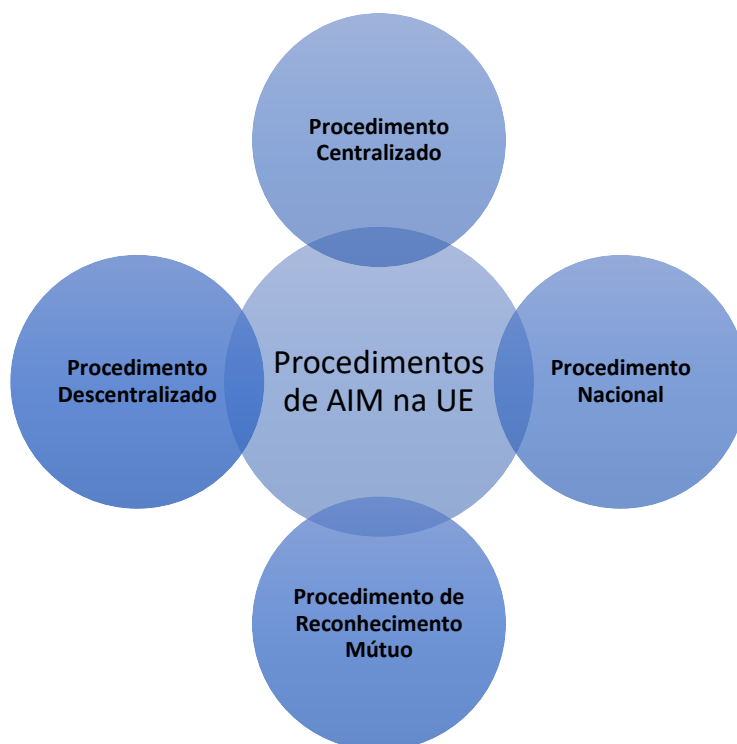


FIGURA 5.1: Procedimentos de AIM na UE.

A instrução do processo do pedido de AIM através do Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado está contemplada no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004 ⁽²²⁾, que estabelece os procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário. Todos os pedidos de AIM devem fazer-se acompanhar de informações e documentos mencionados na Diretiva 2001/83/CE ⁽⁸⁶⁾ do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano ⁽³⁰⁾.

O titular de AIM é responsável pela concessão do medicamento no mercado e tem de pertencer ao EEE ⁽⁸⁴⁾.

O requerente de AIM deve submeter o CTD que contém toda a documentação requerida segundo descrito no documento *Notice to Applicants*, elaborado pela CE. Este documento faz parte do volume 2 da legislação europeia (Eudralex – volume 2), denominado *The rules governing medicinal products in the European Union*, e encontra-se dividido em três partes ⁽⁸⁷⁾:

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

- Volume 2A que refere os procedimentos de AIM;
- Volume 2B que aborda a apresentação e formato do CTD;
- Volume 2C que refere as normas regulamentares.

5.1.1. Procedimento Centralizado

O procedimento centralizado permite a comercialização de um medicamento com base numa única avaliação e AIM a nível da UE, válida em toda a União. As empresas farmacêuticas apresentam apenas um pedido de AIM à EMA ⁽²⁰⁾.

As entidades que intervêm neste procedimento são: o titular de AIM, a EMA, o CHMP e a CE ^(22, 30).

Pelo menos sete meses antes da submissão de um pedido de AIM, os requerentes de AIM devem notificar a EMA da sua intenção assim como dar uma estimativa realista do mês de apresentação do requerimento. Após este passo, será avaliado se o novo medicamento reúne os critérios de elegibilidade necessários para ser obtida uma AIM através do procedimento centralizado ^(30, 88).

Uma vez aceite, o CHMP irá nomear um relator e um co-relator de diferentes EM, que procedem a uma avaliação independente da documentação submetida, avaliam as respostas enviadas pelo requerente, submetem-nas a discussão ao Comité para a avaliação e preparam o relatório de avaliação final. Uma vez que a avaliação esteja concluída, o CHMP dá a sua opinião favorável ou desfavorável relativamente à concessão da autorização. O limite de tempo para avaliação do procedimento é de duzentos e dez dias, seguindo-se a decisão final da CE no prazo de sessenta e sete dias, o que equivale a um tempo total do procedimento equivalente a duzentos e setenta e sete dias ^(30, 84, 88, 89).

No **ANEXO 1** apresenta-se o fluxograma relativo ao procedimento centralizado.

A AIM através deste procedimento é obrigatória para produtos derivados de processos biotecnológicos, nomeadamente tecnologia de ADN recombinante, genes de expressão controlada para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas, incluindo células de mamíferos transformadas, métodos de anticorpos monoclonais e hibridomas, para medicamentos órfãos, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 141/2000 ⁽⁹⁰⁾, de 16 de dezembro de 1999, para medicamentos veterinários utilizados

como potenciadores do crescimento ou rendimento, para medicamentos de terapia avançada, conforme definido no Regulamento (CE) n.º 1394/2007 ⁽⁹¹⁾, de 13 de novembro de 2007, e para medicamentos de uso humano contendo uma nova substância ativa, que à data de entrada em vigor do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ⁽²²⁾, de 31 de março de 2004, não tenha sido autorizada na Comunidade e que se destine ao tratamento de uma das seguintes condições: síndrome de imunodeficiência adquirida, cancro, distúrbios neurodegenerativos, diabetes, e também desde maio de 2008 para doenças autoimunes e outras disfunções imunológicas e doenças virais ^(23, 25, 33).

5.1.2. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O procedimento de reconhecimento mútuo é utilizado quando uma AIM previamente concedida por procedimento nacional de um EM é reconhecido e aceite por um ou mais EM ⁽²³⁾.

Assim, o EM que concedeu a AIM ou que procede à avaliação do primeiro pedido de AIM é designado Estado Membro de Referência (EMR). Os outros EM a quem o pedido é submetido para reconhecimento são designados Estados Membros Envolvidos (EME) ⁽²³⁾.

O INFARMED, I.P., atua na qualidade de EMR quando a AIM tiver sido concedida em Portugal. O requerente de AIM solicita ao INFARMED, I.P., a elaboração ou atualização do relatório de avaliação e, dentro de noventa dias após receção de um pedido válido, o EMR enviará aos EMEs o Resumo das Características do Medicamento (RCM), folheto informativo e rotulagem, juntamente com o relatório solicitado. No prazo de noventa dias, os EME deverão aprovar ou não os documentos em questão, e comunicar a decisão ao EMR. Se se verificar consenso acerca do pedido entre os EME, o INFARMED, I.P., concede a autorização no prazo de trinta dias ^(30, 92).

No entanto, caso se verifique discordância entre os EME sobre o pedido de AIM devido por exemplo, a questões relacionadas com o potencial risco para a saúde pública, o procedimento é referido ao CMDh, para se iniciar um processo de arbitragem ^(92, 93).

Se no prazo de sessenta dias não tiver sido alcançado um acordo entre os EME e o CMDh, é solicitada a intervenção do CHMP que irá deliberar sobre o assunto e emitir

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

um parecer fundamentado, no prazo de sessenta dias, que é posteriormente comunicado à CE ^(30, 92).

No final do procedimento, as AIM nacionais são concedidas pelos EME no prazo de trinta dias após aceitação do parecer do EMR ⁽³³⁾.

No **ANEXO 2** expõe-se o fluxograma relativo ao procedimento de reconhecimento mútuo.

5.1.3. Procedimento Descentralizado

O procedimento descentralizado é utilizado quando se pretende obter a autorização simultânea de um medicamento em mais do que um EM da UE, caso este ainda não tenha sido autorizado num país pertencente ao EEE e não se insira no âmbito do procedimento centralizado ^(20, 25).

Neste procedimento, um EM escolhido pelo requerente de AIM atua como EMR sendo responsável por preparar e apresentar o relatório de avaliação, no prazo de cento e vinte dias, bem como do RCM, folheto informativo e rotulagem. O EMR deve encaminhar para os EME e para o requerente toda a documentação anterior, e no prazo de noventa dias a partir da notificação, estes deverão dar o seu parecer sobre toda a documentação necessária ^(30, 33, 84, 92).

Caso não haja consenso entre os EME sobre o pedido de AIM devido, por exemplo, a questões relacionadas com o potencial risco para a saúde pública, o procedimento é referido ao CMDh, para se iniciar um processo de arbitragem ^(92, 93).

Se no prazo de sessenta dias não tiver sido alcançado um acordo entre os EME e o CMDh, é solicitada a intervenção do CHMP ^(30, 92).

Após a aprovação do pedido, esta decisão é comunicada ao EMR que encerra o procedimento e dá conhecimento da sua decisão ao requerente de AIM. No final do procedimento são obtidas AIM nacionais no EMR e nos EME ^(30, 92, 94).

No **ANEXO 3** exhibe-se o fluxograma do procedimento descentralizado.

O procedimento descentralizado e as regras quanto ao estatuto de EMR e EME estão contempladas no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento). De acordo com o artigo 49.º do Decreto-Lei, o INFARMED, I.P., pode atuar na qualidade de EMR quando o requerente o solicitar ⁽⁹⁵⁾.

Este procedimento apresenta benefícios consideráveis comparativamente ao procedimento centralizado, uma vez que o titular de AIM pode escolher quais os EM onde pretende obter a comercialização do medicamento ⁽²³⁾.

Este procedimento difere do procedimento de reconhecimento mútuo dado não haver obrigatoriedade de já existir uma AIM aprovada num EM e incluir os EME numa fase mais precoce da avaliação, o qual permite minimizar divergências durante a mesma e facilitar os pedidos de AIM no maior número de mercados possível ^(23, 33).

5.1.4. Procedimento Nacional

O procedimento nacional é utilizado quando se pretende que o medicamento seja aprovado apenas para comercialização em apenas um EM ⁽⁶¹⁾.

A instrução do processo do pedido de AIM por procedimento nacional está contemplada no Decreto-Lei n.º 176/2006 ⁽⁹⁵⁾, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico a que obedece a AIM de medicamentos de uso humano ⁽³⁰⁾.

A comercialização de medicamentos em território nacional está sujeita à autorização do INFARMED, I.P., autoridade competente em Portugal. No artigo 15.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 estão descritas as informações que terão de ser fornecidas pelo requerente para efetuar um pedido de AIM através do procedimento nacional **(ANEXO 4)** ^(30, 84).

O INFARMED, I.P., confirma, no prazo de 10 dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, caso seja necessário, poderá solicitar ao requerente mais informações, esclarecimentos ou documentos, sendo fixados novos prazos ^(30, 95).

Caso o INFARMED, I.P., não proceda à devolução do requerimento nem notifique o requerente para que este lhe forneça os elementos e esclarecimentos adicionais, o pedido é considerado válido ⁽⁹⁵⁾.

De acordo com o artigo 23.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 ⁽⁹⁵⁾, o INFARMED, I.P., terá um prazo de duzentos e dez dias, após a receção de um requerimento válido, para decidir sobre o pedido de AIM do medicamento ⁽⁹⁵⁾.

No caso de indeferimento do processo, o INFARMED, I.P., notificará o requerente com a devida justificação quanto ao motivo de recusa do pedido de AIM. De salientar que o indeferimento do pedido poderá estar associado à existência de deficiências a

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

nível do requerimento e instrução do processo como, por exemplo, a não conformidade com o artigo 15.º, assim como ao nível do medicamento, no caso de se verificar uma relação benefício/risco desfavorável ^(30, 95).

O INFARMED, I.P., poderá ainda conceder a AIM sob condição de realização posterior de estudos complementares ou do cumprimento de regras especiais, nomeadamente a comunicação de RAM, de acordo com o artigo 24.º. A AIM é reavaliada anualmente, devendo o titular requerer a sua reavaliação, devidamente instruída, até noventa dias antes do termo da autorização ^(30, 84).

Caso o INFARMED, I.P., aprove o pedido de AIM, o titular é informado e a decisão sobre o pedido é divulgada publicamente, na página eletrónica da autoridade competente nacional. O INFARMED, I.P., envia ao requerente de AIM uma cópia do RCM, folheto informativo e rotulagem assim como o número de registo de AIM do medicamento. Por fim, é enviado à EMA uma cópia da autorização juntamente com o RCM aprovado ^(30, 84).

A duração da validade da AIM é de cinco anos, findo os quais poderá ser renovada de acordo com os termos previstos do artigo 28.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 ^(23, 30, 95).

Após aprovação da primeira renovação, a AIM é válida por tempo indeterminado, no entanto, o INFARMED, I.P., poderá exigir a renovação por um período adicional de cinco anos por motivos relacionados com a farmacovigilância. O requerente de AIM é responsável por realizar o pedido de renovação e fornecer o RCM, rotulagem e folheto informativo na versão mais atualizada. A decisão é tomada pelo INFARMED, I.P., com base numa reavaliação da relação benefício/risco ^(23, 30).

5.2. DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

Todos os pedidos de AIM, independentemente do procedimento utilizado pelo requerente, devem incluir um extenso dossier de informações, denominado CTD ⁽⁹⁶⁾. O Documento Técnico Comum Eletrónico (eCTD, na sigla em inglês) é cada vez mais utilizado no setor farmacêutico e regulamentar, e corresponde à versão eletrónica do CTD, apresentando o mesmo formato.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

O eCTD constitui um formato acordado entre as três principais regiões do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), ou seja, UE, Estados Unidos da América e Japão, para a preparação de pedidos de AIM ^(58, 95, 97).

A apresentação do eCTD é aplicável a todos os tipos de medicamentos, e tem como principal intuito a harmonização da apresentação, organização e formato dos pedidos de AIM ⁽³⁰⁾.

O eCTD permite aglomerar num único documento toda a informação relativa à segurança, eficácia e qualidade de um medicamento, de forma clara e transparente para facilitar a sua avaliação pelos peritos que o analisam ⁽²³⁾.

Este documento, cuja constituição se encontra demonstrada na **FIGURA 5.2**, está organizado em cinco módulos, a saber ^(23, 30, 87, 95, 98, 99):

- O Módulo 1 contém informação administrativa, regional e nacional e por isso os documentos que nele constam variam consoante o país onde é efetuada a submissão;
- O Módulo 2 inclui um sumário geral da qualidade, o sumário e a avaliação crítica das fases pré-clínica e clínica;
- O Módulo 3, referente à qualidade, contém a documentação química, farmacêutica e biológica;
- O Módulo 4 inclui os relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da(s) substância ativa(s) e do medicamento;
- O Módulo 5 contém os relatórios dos ensaios clínicos.

Estes cinco módulos devem ser apresentados em conformidade com o formato, conteúdo e sistema de numeração delineados em pormenor no volume 2B do *Notice to Applicants* ^(87, 95).

Aspectos Regulatórios da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

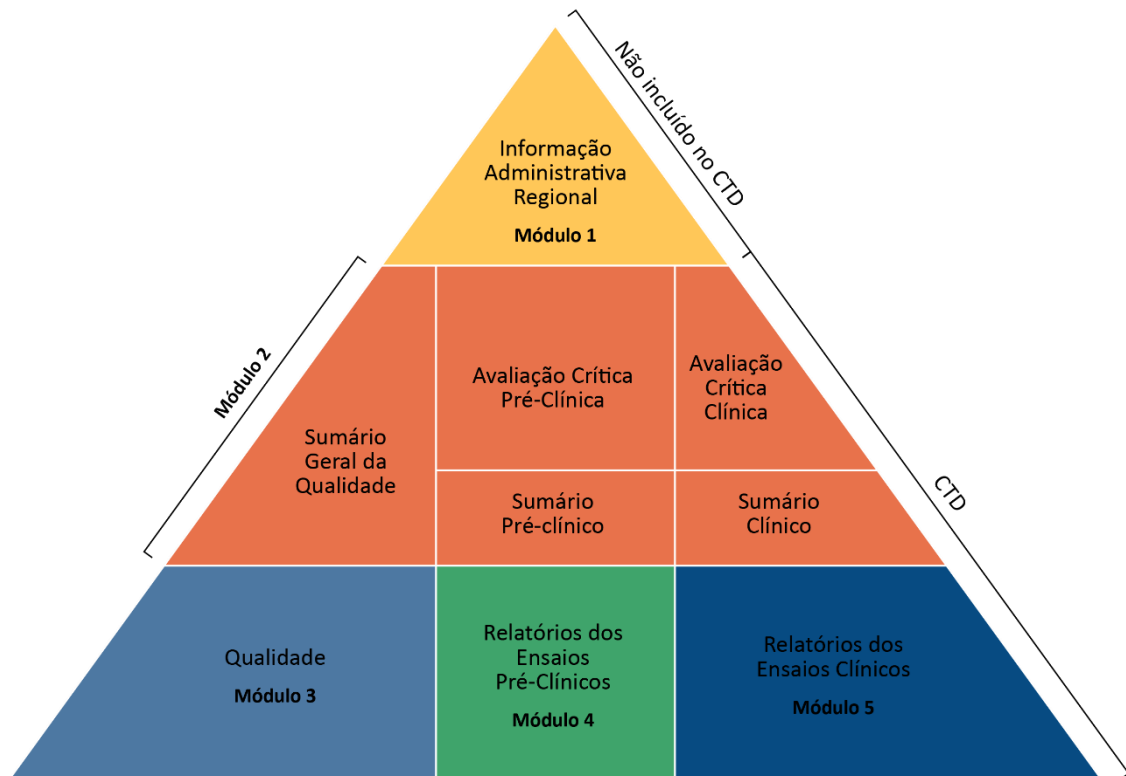


FIGURA 5.2: Constituição do CTD. O CTD está distribuído em cinco módulos. O módulo um é específico para cada região e os módulos dois, três, quatro e cinco são comuns para todas as regiões. Adaptado de ⁽¹⁰⁰⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

6. DOENÇA DO CORONAVÍRUS 2019

6.1. EMERGÊNCIA E EVOLUÇÃO DO SARS-COV-2

Em dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram reportados em Wuhan, na província de Hubei, na China. Investigações posteriores levaram a que fosse identificado um novo coronavírus como o agente causador dos sintomas respiratórios, denominado SARS-CoV-2 ⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾.

No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o surto de SARS-CoV-2, como uma emergência de saúde pública de âmbito internacional. Em 2 de março, Portugal registava o primeiro caso de doença e, no dia 11 do mesmo mês, o Diretor-Geral da OMS classificou-a como uma pandemia, dado o número de países em que a mesma já havia sido registada ^(6, 101, 103).

A 11 de fevereiro de 2020 a OMS nomeou a doença, causada pela infeção pelo SARS-CoV-2, de COVID-19 ⁽¹⁾.

Desde então, o vírus tem continuado a disseminar-se e, atualmente – 31 de agosto de 2022 – já infetou cerca de 608 milhões pessoas e causou a morte de mais de 6 milhões e 400 mil pessoas ⁽¹⁰⁾.

6.2. IMPACTO MUNDIAL NA SAÚDE PÚBLICA

A pandemia de COVID-19 tem tido graves repercussões sociais, políticas e económicas à escala global. Inicialmente, como não existiam vacinas, as estratégias preventivas como a utilização de máscara, distanciamento social, isolamento, restrições nas deslocações, lavagem das mãos e outras medidas sociais e comportamentais foram implementadas. A nível nacional, para além destas medidas foram publicados um conjunto de normas e orientações pela Direção-Geral de Saúde e pelo INFARMED, I.P., com vista à proteção da saúde pública ^(9, 104).

A compreensão limitada sobre a COVID-19, especialmente no início da pandemia, representou um desafio para as autoridades de saúde e estimulou a investigação científica fornecendo evidências para que governos e entidades reguladoras projetassem novos programas de combate à propagação do SARS-CoV-2 e modificassem políticas existentes ^(7, 104).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Até ao final de junho de 2020, foram deslocados cerca de 4,5 mil milhões de euros do orçamento da UE para apoiar os esforços dos EM no domínio da saúde pública. Este apoio proveio sobretudo do instrumento de apoio a emergências, utilizado para financiar medidas de suporte à pandemia de COVID-19, do programa Horizonte 2020 como ferramenta de financiamento para a execução da política de investigação e inovação da UE, assim como de outras iniciativas de investimento de resposta ao coronavírus, compostas por fundos de coesão para reforçar os sistemas nacionais de saúde ⁽⁷⁾.

7. O PAPEL DAS ENTIDADES EUROPEIAS NA PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de COVID-19 exigiu uma necessidade urgente no desenvolvimento e disponibilização de vacinas (para prevenção) e fármacos (para tratamento) eficazes da infeção pelo SARS-CoV-2. Na Europa, a CE, a EMA, a EDQM e as autoridades reguladoras nacionais implementaram rapidamente estratégias regulamentares inovadoras para o combate à COVID-19, ao apoiar as atividades de investigação e desenvolvimento e criação de orientações/normas direcionadas principalmente para as vacinas da COVID-19 ^(105, 106).

Desta forma, foi necessário adaptar as regras da UE face à atual urgência pandémica, com vista ao rápido desenvolvimento, autorização e disponibilidade de vacinas, mantendo simultaneamente os padrões da qualidade, segurança e eficácia das mesmas ⁽¹⁰⁷⁾.

7.1. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

A EMA, juntamente com os seus parceiros da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos (EMRN), dos quais fazem parte a CE e as agências reguladoras nacionais, desempenhou desde o início da pandemia um papel fundamental na resposta da UE à COVID-19. Poucos dias após ter sido declarado o surto de SARS-CoV-2 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, o nível mais elevado de alarme da OMS, a EMA, a 4 de fevereiro de 2020, deu início ao plano de ameaças à saúde pública de forma a apoiar rapidamente o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas ^(108, 109).

A Agência adotou várias medidas em resposta à pandemia, em conformidade com o plano supramencionado, que visaram apoiar a autorização de tratamentos (fármacos) e vacinas seguros no menor prazo possível, através da aceleração e adaptação dos procedimentos regulamentares ^(7, 12, 110, 111).

Salienta-se que a rápida aprovação de medicamentos, para tratamento e prevenção, apenas se torna possível caso as AIM sejam apoiadas por dados científicos sólidos e robustos que permitam à EMA concluir sobre uma relação benefício/risco positiva ^(112, 113).

7.1.1. Plano de Ameaças à Saúde Pública

No âmbito da Decisão n.º 1082/2013/UE ⁽¹¹⁴⁾, de 22 de outubro de 2013, sobre ameaças sanitárias transfronteiriças graves, o plano de ameaças à saúde pública estabelecido pela EMA descreve o modo de funcionamento da Agência durante um cenário de ameaça emergente de saúde, permitindo uma resposta rápida e eficiente ⁽¹¹⁵⁾. O plano define as funções e responsabilidades dos comités científicos da EMA durante uma ameaça à saúde pública ^(109, 115, 116). Com efeito, o objetivo geral do plano consiste em ^(109, 116):

- Iniciar e coordenar atividades científicas e regulamentares envolvendo a EMRN, grupos de especialistas, autoridades nacionais competentes, a CE, o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC, na sigla em inglês) e a OMCL;
- Gerir e coordenar as discussões sobre o desenvolvimento, autorização e vigilância de medicamentos com potencial para serem usados no combate à ameaça de saúde;
- E fornecer aos parceiros da UE o resultado da revisão dos medicamentos assim como aconselhamento aos organismos envolvidos na investigação e desenvolvimento de medicamentos.

O plano realça, ainda, a comunicação da EMA com os EM, instituições internacionais e com o público num cenário de crise sanitária, e abrange aspetos operacionais como o rápido aconselhamento científico e aprovação de medicamentos ⁽¹¹⁶⁾.

Existem diferentes níveis de ativação do plano de ameaças à saúde pública, que se traduzem em diferentes níveis de envolvimento da EMA perante a crise sanitária. O diretor executivo ou diretor executivo adjunto da EMA ativará os níveis dois, três e quatro do plano se for determinada pela OMS ou CE uma emergência de saúde pública de interesse internacional, de acordo com o artigo 12.º da Decisão n.º 1082/2013/UE, ou se for declarada uma pandemia pela OMS ou CE durante o período de disseminação da gripe humana causada por um novo subtipo. Este último levará automaticamente à ativação do nível quatro do plano. No caso do nível um, não é necessário haver uma decisão formal do diretor executivo ou diretor executivo adjunto da EMA para ativar o

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

plano. Desta forma, o diretor da área terapêutica relevante, é considerado o líder científico e ponto de contacto para qualquer ameaça emergente à saúde até que seja confirmada uma emergência ⁽¹⁰⁹⁾.

Os comités científicos da EMA e a rede de peritos da UE serão informados da ameaça à saúde pública e um Grupo de Trabalho de Emergências (GTE) será estabelecido. Os comités e o GTE irão ser responsáveis por discutir os planos de desenvolvimento de medicamentos e as ações reguladoras necessárias serem implementadas ⁽¹⁰⁹⁾.

Após a OMS ter declarado o novo surto de SARS-CoV-2 uma emergência de saúde pública de interesse internacional, a EMA ativou o nível quatro do seu plano de ameaças à saúde pública a 4 de fevereiro de 2020, de forma a apoiar rapidamente o desenvolvimento de novos medicamentos (para prevenção e tratamento) ⁽¹⁰⁸⁾. Foram envolvidos nesta resposta as equipas estratégica e de resposta e o GTE, e ativado o Plano de Continuidade de Negócio COVID-19 ⁽¹¹⁷⁾.

7.1.2. Plano de Continuidade de Negócio COVID-19

Com o intuito de abordar as consequências da pandemia de COVID-19 nas atividades regulamentares realizada pela EMRN, foi desenvolvido o plano de continuidade de negócio COVID-19. Este plano estabelece os princípios necessários para garantir que a EMA, a CE e os EM continuam a exercer as suas principais atividades regulamentares, em matérias de autorização, manutenção e supervisão de medicamentos, com vista à proteção da saúde pública humana e animal da UE durante a pandemia de COVID-19 ^(118, 119).

O plano contém três fases que se diferenciam de acordo com a dificuldade da realização das atividades regulamentares. Na primeira fase, as autoridades competentes nacionais e a EMA são capazes de lidar com uma diminuição do número de trabalhadores e, mesmo assim conseguirem satisfazer e cumprir as tarefas regulamentares de AIM de medicamentos por procedimento centralizado e nacional. Quando uma ou mais autoridades competentes nacionais ou a EMA relatam dificuldades em realizar as suas tarefas, a segunda fase é ativada e, portanto, é necessário ser aplicado um nível de priorização. Em nenhuma circunstância a avaliação dos

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da COVID-19 pode ser adiada, sendo dada prioridade máxima. A terceira fase do plano é desencadeada quando as autoridades competentes nacionais ou a EMA encontram dificuldades crescentes no cumprimento e execução das suas atividades regulamentares e, portanto, para além de se aplicar o nível de priorização é necessário implementar-se medidas de mitigação, tais como a substituição do relator pelo co-relator, nomeação temporária de outro relator no processo ou prorrogação do cronograma de procedimento entre um a três meses ⁽¹¹⁹⁾.

A decisão de se transitar da fase dois do plano para a fase três dependerá da EMRN, tendo em conta o resultado de revisões regulares. Desde setembro de 2020, o plano de continuidade de negócio COVID-19 encontra-se na segunda fase ⁽¹¹⁹⁾.

7.1.3. Grupo de Trabalho contra a Pandemia de COVID-19

Em março de 2020, a EMA estabeleceu o Grupo de Trabalho contra a Pandemia de COVID-19 (GT-COVID-19), de forma a coordenar e acelerar a resposta no desenvolvimento, autorização e monitorização da segurança dos medicamentos destinados ao tratamento e prevenção da COVID-19 ^(110, 115, 118, 120-122). Sob a direção do CHMP, e em colaboração com outros comités científicos da EMA, o CMDh, as autoridades nacionais competentes, o Grupo de Facilitação Europeu de Ensaio Clínicos e a CE, o GT-COVID-19 é responsável pelas seguintes tarefas ^(115, 120, 123):

- Analisar a informação científica disponível dos medicamentos contra a COVID-19, com potencial para dar resposta à emergência de saúde pública, incluindo solicitar dados aos fabricantes assim como realizar debates preliminares;
- Analisar os protocolos de ensaios clínicos e fornecer recomendações sobre planos de desenvolvimento para os fabricantes de medicamentos contra a COVID-19, quando um parecer rápido de aconselhamento científico formal não for possível;
- Fornecer aconselhamento científico em colaboração com o Grupo de Facilitação Europeu de Ensaio Clínicos para facilitar a realização de ensaios clínicos na UE de medicamentos promissores;

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

- Contribuir para o aconselhamento científico, no papel de assessor no grupo de trabalho de aconselhamento científico;
- Contribuir para as atividades do PRAC, sobre questões emergentes de farmacovigilância relacionadas com a COVID-19;
- Fornecer recomendações científicas sobre a utilização de qualquer medicamento com potencial para responder a emergências de saúde pública;
- Elaborar posições científicas específicas e fornecer recomendações públicas;
- E cooperar com organismos e agências da UE, a OMS, e as organizações científicas internacionais sobre questões relacionadas com a pandemia de COVID-19 e os medicamentos com potencial para responder ao cenário de emergência de saúde pública.

O GTE foi estabelecido em março de 2022 de acordo com o Regulamento (UE) 2022/123, de 25 de janeiro de 2022, que reforça o papel da EMA em matéria de preparação e gestão de crises ⁽¹²⁴⁾. O GTE é um órgão consultivo e de apoio que exerce atividades reguladoras na resposta a emergências de saúde pública. Este Regulamento tornou o GTE permanente e conferiu-lhe um papel importante na preparação e gestão de crises, assumindo as responsabilidades do GT-COVID-19 que a EMA convocou no início da pandemia ^(118, 125).

De acordo com o artigo 18.º do mesmo regulamento, o GTE pode realizar a análise de dados científicos disponíveis sobre medicamentos com potencial para serem utilizados perante uma situação de crise sanitária, a pedido de um representante da CE ou de um ou mais EM. O GTE, com base no pedido efetuado, emite recomendações ao CHMP sobre o uso de um medicamento não autorizado a um determinado grupo de doentes (uso compassivo), bem como da sua utilização e distribuição ⁽¹²⁴⁾.

A emissão de parecer realizada posteriormente pelo CHMP, destina-se a auxiliar na tomada de decisão a nível nacional sobre a possível utilização destes medicamentos antes da concessão de uma AIM ⁽¹²⁶⁾.

As avaliações dos medicamentos para a COVID-19 realizadas sob o artigo 18.º do Regulamento (UE) 2022/123 ⁽¹²⁴⁾, vieram substituir as anteriormente efetuadas nos termos do artigo 5.º (3) do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ⁽¹²⁶⁾.

7.1.4. Investigação e Desenvolvimento

Geralmente são necessários 10 a 15 anos entre a descoberta científica inicial de uma vacina e a sua aprovação no mercado ⁽¹²⁷⁾.

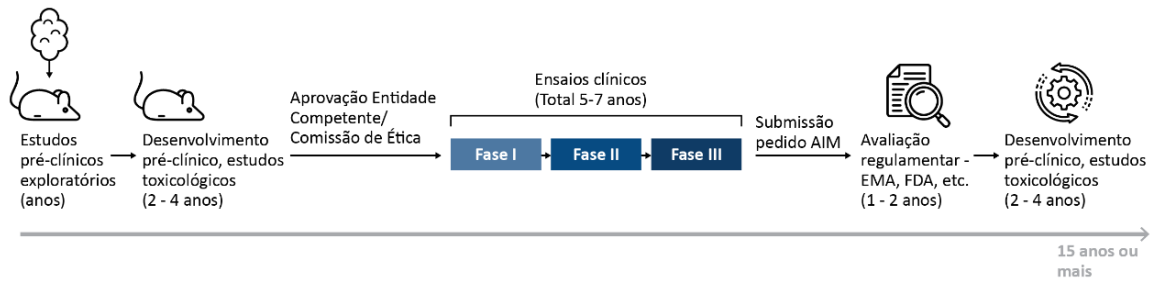
Felizmente, o processo de desenvolvimento de uma vacina para prevenir a infeção causada pelo SARS-CoV-2 foi auxiliado por vários fatores, o que permitiu reduzir o tempo de desenvolvimento e aprovação para 12 a 24 meses. Primeiramente, o genoma do vírus foi sequenciado e publicado muito rapidamente e, em segundo lugar, a semelhança genética com os surtos de síndrome respiratória aguda grave e síndrome respiratória do médio oriente, em 2002 e 2012, respetivamente, possibilitou aos investigadores basearem-se nos dados pré-clínicos de candidatos a estas vacinas, o que permitiu omitir a etapa inicial correspondente às fases de descoberta e pré-clínica e acelerar conseqüentemente o processo de desenvolvimento de uma vacina contra a COVID-19. Desta forma, o primeiro ensaio clínico foi iniciado em março de 2020 ⁽¹²⁸⁾.

O reposicionamento de medicamentos ou *drug repurposing* demonstrou ser igualmente uma estratégia interessante ao identificar novas indicações terapêuticas para medicamentos já aprovados. Esta estratégia permite reduzir os custos necessários para o desenvolvimento de novos medicamentos, sobretudo nas fases pré-clínica, I e II ⁽¹²⁹⁾.

De acordo com o paradigma clássico, o desenvolvimento de uma vacina passa por diferentes etapas, no qual apenas na conclusão de uma fase é decidido se o medicamento experimental deve ou não prosseguir para a etapa seguinte. Numa situação pandémica, tal abordagem não seria possível de se realizar dado o longo período necessário até alcançar a AIM. Assim, de forma a acelerar o desenvolvimento de uma vacina, as diferentes fases dos ensaios clínicos foram executadas de forma sobreposta, quase em paralelo e, os ensaios iniciais de fase I e II foram rapidamente avançados para os ensaios de fase III, assim que a análise das informações das duas primeiras fases estivesse concluída (**FIGURA 7.1**) ⁽¹²⁸⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Desenvolvimento tradicional



Desenvolvimento vacina SARS-CoV-2

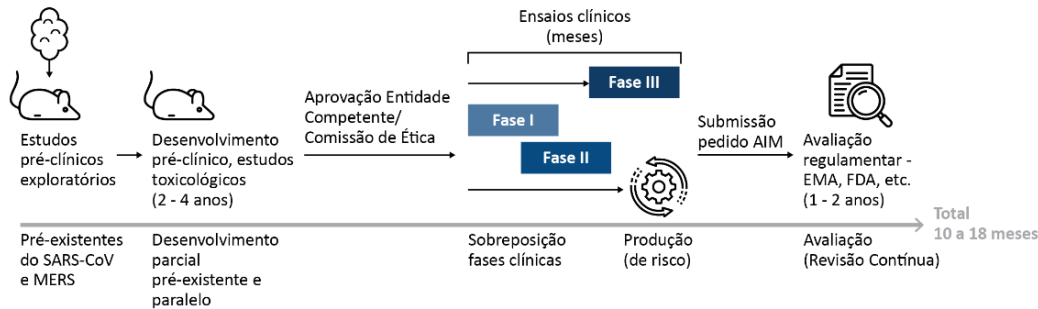


FIGURA 7.1: Comparação entre as etapas do desenvolvimento tradicional de uma vacina e o desenvolvimento atual de uma vacina para prevenir a infeção causada pelo SARS-CoV-2. Adaptado de ⁽¹²⁾.

A EMA não estabeleceu um nível mínimo de eficácia para aprovação das vacinas contra a COVID-19, dado que a sua avaliação é realizada tendo em conta o equilíbrio geral de eficácia e segurança, e também das vantagens como por exemplo, de armazenamento, poucas RAM e/ou bons resultados numa determinada faixa etária. No entanto, os fabricantes de medicamentos para a COVID-19 foram aconselhados a projetar uma taxa de eficácia de pelo menos 50% ^(130, 131).

A avaliação da segurança das vacinas para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 seguiu os princípios padrão descritos no documento de orientação da EMA ⁽¹³¹⁾. A maioria das RAM às vacinas ocorre dentro de quatro a seis semanas após a vacinação. Desta forma, a AIM de forma condicional para uma vacina para a COVID-19 pode ser baseada na revisão de pelo menos seis semanas de dados de segurança após vacinação ⁽¹³¹⁾.

7.1.4.1. Aconselhamento Científico Rápido

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, um dos objetivos da EMA é aconselhar sobre a realização de ensaios clínicos para demonstração da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos ⁽²²⁾.

Desta forma, a EMA fornece aconselhamento científico que pode ser solicitado para todos os medicamentos de uso humano. Esta ferramenta permite aos fabricantes de medicamentos realizarem planos de desenvolvimento, em que os estudos e ensaios clínicos sejam capazes de gerar evidência científica de qualidade suficiente para que, aquando do pedido de AIM, não haja qualquer impedimento por parte da EMA relacionada com a avaliação do mesmo ^(12, 36, 96, 117).

O aconselhamento científico é importante porque estudos com melhores desenhos de desenvolvimento são mais propensos a gerarem dados mais robustos e completos sobre a segurança e eficácia do medicamento e, por isso, mais rapidamente é disponibilizado aos pacientes. Para além disso, também ajuda a evitar que os pacientes participem em estudos que não produzirão evidências úteis ^(117, 132).

Para os medicamentos de uso humano, o aconselhamento científico é fornecido pelo CHMP, por recomendação do Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (SAWP, na sigla em inglês) ^(117, 132).

Para cada aconselhamento científico validado, são nomeados como coordenadores dois membros do SAWP que apresentem uma especialização sólida para responder às perguntas científicas específicas colocadas pelo fabricante e relacionadas com o desenvolvimento de um determinado medicamento. As questões podem estar relacionadas com a qualidade e aspetos não-clínicos, clínicos e metodológicos. Cada coordenador forma uma equipa de avaliação constituído por avaliadores de agências regulamentares, responsáveis por preparar um relatório que aborda as questões científicas e elaboram uma lista de assuntos para discussão com todos os membros do SAWP. Se pretender abordar aspetos específicos com o responsável pelo desenvolvimento, o SAWP organizará uma reunião, particularmente nos casos em que discorda do plano proposto e propõe planos de desenvolvimento alternativos. O resultado do processo de aconselhamento consiste num relatório de avaliação, que é oficialmente adotado pelo CHMP e enviado ao requerente. O procedimento termina em

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

setenta dias no caso de existir a reunião de discussão e, em quarenta dias, se não houver necessidade de se realizar a reunião ^(36, 117, 122, 133).

De salientar que a EMA não realiza pré-avaliação do resultado dos estudos e de forma alguma conclui sobre a relação benefício/risco do medicamento em desenvolvimento ^(132, 133). A prestação de aconselhamento científico implica o pagamento de taxas, que varia de acordo com âmbito e natureza do aconselhamento ⁽¹³²⁾.

Para os medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da COVID-19, o SAWP contou com conhecimentos adicionais do GT-COVID-19, e o próprio procedimento foi modificado para permitir uma maior flexibilidade e rapidez até à adoção do relatório de avaliação. O aconselhamento científico rápido, formalmente estabelecido através do Regulamento (CE) n.º 2022/123 ⁽¹²⁴⁾ é um procedimento que segue o âmbito e princípios gerais do aconselhamento científico *standard* ⁽¹³⁴⁾.

As principais características do aconselhamento científico rápido incluem:

- Aconselhamento científico gratuito, de acordo com a decisão do Diretor Executivo da EMA ⁽¹³⁵⁾;
- Redução do tempo total de aconselhamento científico para vinte dias, em comparação com o prazo normal de quarenta a setenta dias, sem prazos de submissão pré-especificados para a submissão do dossiê ⁽¹²³⁾;
- E flexibilidade em relação ao tipo e extensão do dossiê, acordado caso a caso ^(110, 113, 117, 122, 134, 136).

7.1.4.2. Planos de Investigação a Medicamentos Pediátricos

Para todos os novos pedidos de AIM, é obrigatório incluir um Plano de Investigação Pediátrica (PIP) ⁽¹¹³⁾.

O PIP consiste num programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população pediátrica. O PDCO é o comité da EMA responsável por analisar e emitir pareceres sobre os PIP ⁽¹³⁷⁾. Os requisitos legais relativos aos medicamentos para uso pediátrico estão contemplados no Regulamento (CE) n.º 1901/2006 ⁽¹³⁸⁾, de 12 de dezembro de 2006.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Para a realização deste procedimento, o fabricante deve inicialmente apresentar uma carta de intenção de realização do PIP, preferencialmente sessenta dias antes do início do procedimento ^(117, 137).

O PIP é válido quando contém as medidas propostas para avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento na população pediátrica, bem como informações relativas ao desenvolvimento geral do medicamento e da formulação pediátrica ^(117, 138). Se o pedido for considerado inválido deverá ser enviado ao requerente, juntamente com os aspetos inválidos para que seja dada resposta no prazo de três dias. Após reunidas as condições para validar o PIP, o procedimento terá início, e ao 30.º dia, será realizada a primeira reunião de discussão cujos resultados serão transmitidos ao requerente e, se necessário, esclarecer alguns aspetos ^(117, 138).

Os comentários de outros grupos de trabalho também serão incorporados e, após a segunda reunião realizada no 60.º dia, o PDCO irá emitir um parecer no qual aprecia se os estudos propostos garantem ou não a produção de dados necessários para definir em que condições o medicamento pode ser utilizado no tratamento da população pediátrica ou de subgrupos da mesma e se os benefícios terapêuticos previstos justificam ou não a realização dos estudos propostos ^(117, 138, 139).

É também possível que o PDCO solicite ao fabricante a realização de modificações no PIP submetido, podendo, nesse caso, o prazo ser prorrogado por um máximo de sessenta dias para efeitos da emissão do parecer final. Neste caso, o requerente ou o PDCO podem solicitar a realização de uma reunião suplementar durante esse período e o prazo fica suspenso até ao momento da prestação das informações complementares solicitadas. Assim, observa-se que o pedido de aprovação de um PIP demora entre sessenta e cento e vinte dias ^(117, 138, 139).

No entanto, para os medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da COVID-19, a EMA agilizou os pedidos de concordância dos PIP de forma a garantir que os programas de desenvolvimento pudessem progredir rapidamente.

As principais características deste tipo de acordo rápido são ^(110, 113, 117, 122, 136):

- Não há prazos de submissão pré-especificados;
- A revisão de um PIP é reduzida para um mínimo de vinte dias (em vez dos habituais cento e vinte dias). O cronograma exato depende da complexidade do PIP e da preparação do fabricante para responder às questões. Assim, como no

aconselhamento científico rápido, isto torna-se possível pela aceleração de todas as etapas intermediárias de validação, preparação do relatório, discussão em seio de PDCO e consequente adoção da decisão;

- A decisão da EMA após a revisão é reduzida para dois dias, em vez dos habituais dez dias;
- Existe possibilidade de o fabricante fornecer uma documentação científica focalizada, acordada caso a caso;
- E a verificação de conformidade das medidas delineadas em cada PIP por parte do PDCO pode ser reduzida de sessenta dias para apenas quatro dias, se necessário.

7.1.5. Avaliação e Autorização de Introdução no Mercado

O atual contexto de crise pandémica determinou a urgência de promover o acesso a vacinas contra a COVID-19. O quadro regulamentar aplicável aos medicamentos na UE prevê instrumentos regulamentares de aceleração de AIM para fazer face a emergências de saúde pública. As condições de aprovação de AIM dependem principalmente se os dados apresentados são suficientemente robustos e completos para demonstrar a qualidade, segurança e eficácia da vacina ^(85, 117).

O CHMP só emitirá uma recomendação positiva se as provas demonstrarem de forma convincente que os benefícios da vacinação são superiores aos eventuais riscos da vacina ⁽¹⁶⁾.

7.1.5.1. Revisão Contínua

No plano de gestão de ameaças à saúde da EMA, o procedimento de avaliação dos dados intercalares e parcelares, designado revisão contínua, constitui uma ferramenta regulamentar que pode ser usada para acelerar a avaliação de uma vacina ou tratamento promissor ^(12, 122).

Neste procedimento, o CHMP e o PRAC analisam os dados à medida que ficam disponíveis, o qual permite obter uma decisão final sobre a concessão do pedido de AIM mais rapidamente, não comprometendo os requisitos de qualidade, segurança e eficácia. Esta análise é realizada com o apoio do GT-COVID-19 ^(12, 113, 122).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Cada submissão de revisão contínua ocorre no formato eCTD e inclui um formulário de inscrição, uma visão geral do módulo 2 e resposta a uma lista cumulativa de questões pendentes de ciclos de revisão anteriores ^(110, 122).

O conteúdo de cada submissão deve ser acordado com o fabricante e a EMA. Pode haver vários ciclos de revisão contínua no qual o cronograma de avaliação e resposta às questões é previamente estabelecido com os relatores e a EMA (**FIGURA 7.2**). De salientar que as questões endereçadas nos ciclos anteriores têm de ser respondidas pelo titular, antes que se possa começar um novo ciclo. Cada ciclo de revisão contínua requer cerca de 2 semanas, dependendo da quantidade de dados a serem avaliados ^(14, 113, 117, 122, 136).

O GTE estará envolvido nas reuniões de discussão dos dados. Todavia, a avaliação dos dados obtidos através da revisão contínua será realizada pelas equipas do relator e co-relator e o parecer final será adotado pelo CHMP ⁽¹⁴⁾.

Após a revisão contínua, uma vez que o CHMP considere existirem dados suficientemente completos para ser efetuado um pedido de AIM, o fabricante será notificado e apresentará o pedido formal ou extensão da indicação à EMA, que após validação, será processada sob um tempo mais reduzido. A duração do procedimento dependerá da quantidade de dados ainda não avaliados como parte dos ciclos de revisão contínua ^(2, 14, 85, 113, 117, 140).

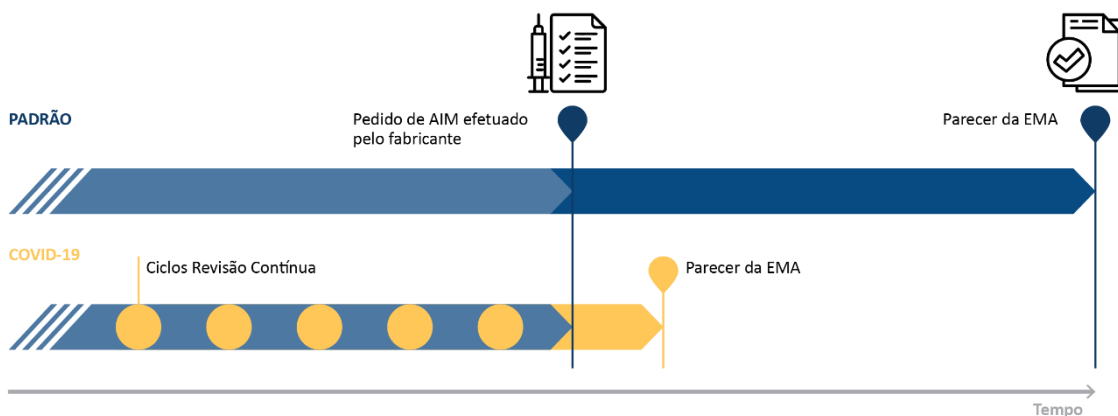


FIGURA 7.2: Processo de revisão contínua pela EMA. Adaptado de ⁽¹¹⁾.

7.1.5.2. Avaliação Acelerada

A avaliação acelerada é um procedimento que permite à EMA rever os pedidos de AIM de medicamentos de grande interesse para a saúde pública, particularmente no ponto de vista de constituírem uma inovação terapêutica significativa, num prazo mais curto do que o habitual, de modo a facilitar a rápida introdução no mercado destes produtos. Este tipo de procedimento encontra-se referido no Regulamento (CE) n.º 726/2004 ^(12, 22, 96, 113).

Em comparação com o procedimento *standard* de AIM de medicamentos, este procedimento rápido permite reduzir o tempo de revisão do pedido para cento e cinquenta dias, ao invés dos habituais duzentos e dez dias ^(113, 123, 134, 136, 141).

A avaliação acelerada apresenta-se como uma opção quando a revisão contínua não é aplicável, onde há uma necessidade urgente de saúde pública. Ao contrário do procedimento de revisão contínua, é necessário o fabricante apresentar a submissão completa do pedido de AIM ^(133, 141).

Qualquer pedido de avaliação acelerada deve ser realizado com dois a três meses de antecedência, antes de ser submetido o pedido de AIM. A EMA recomenda ainda que os fabricantes solicitem uma reunião de pré-submissão seis a sete meses antes da submissão, para discutir a proposta de avaliação acelerada do produto com a Agência e relatores do CHMP e outros comités envolvidos, como é o caso do PRAC e CAT ⁽¹⁴¹⁾.

Após a receção da submissão do pedido, os relatores elaboram um conjunto de recomendações quanto ao pedido de avaliação acelerada. O CHMP tomará uma decisão com base no pedido e a sua justificação, assim como pelas recomendações dos relatores, o qual notificará posteriormente o fabricante sobre a aceitação ou rejeição do pedido deste procedimento. As conclusões sobre o pedido irão estar presentes no relatório de avaliação do CHMP ⁽¹⁴¹⁾.

A EMA avaliou desta forma o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da COVID-19 (Veklury®), contendo o fármaco remdesivir, emitindo um parecer científico em 25 de junho de 2020 e permitindo a autorização da CE em 3 de julho de 2020 ⁽⁷⁾.

7.1.5.3. Programa de Uso Compassivo

O Programa de Uso Compassivo consiste em disponibilizar um medicamento, por razões compassivas, a um grupo de doentes que sofram de doença crónica ou gravemente debilitante, ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado ^(1, 22, 134, 142).

O Programa de Uso Compassivo, mencionado no artigo 83.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, foi criado com o propósito de facilitar e melhorar o acesso de programas de uso compassivo para os doentes na UE, favorecer uma abordagem comum em relação às condições de utilização, distribuição e os doentes visados, e aumentar a transparência entre os EM em termos de disponibilidade de tratamento ^(22, 142).

A EMA, por meio do CHMP, pode fornecer recomendações sobre como um medicamento deve ser usado através do programa de uso compassivo, e o tipo de doente que pode beneficiar do tratamento, mas não é responsável por criar o quadro jurídico, dado que este é coordenado e implementado pelos EM de acordo com as suas próprias diretrizes e procedimentos ^(22, 113, 142).

A recomendação do CHMP sobre o uso compassivo só pode ser iniciada com base numa solicitação pela autoridade nacional competente. O CHMP pode acelerar o procedimento e emitir um parecer num curto espaço de tempo, dependendo da urgência da situação e da quantidade de dados disponíveis. A opinião do CHMP será atualizada regularmente à medida que mais dados estiverem acessíveis ⁽¹²²⁾.

Os requerentes não podem solicitar diretamente um parecer à EMA sobre o uso compassivo de um determinado medicamento e devem, ao invés disso, entrar em contacto com a autoridade nacional competente ⁽¹²²⁾.

As autoridades nacionais competentes notificarão a EMA se estiverem a disponibilizar um medicamento para um grupo de doentes para uso compassivo ⁽¹²²⁾.

O medicamento deve estar submetido a ensaios clínicos ou sob revisão do processo de AIM e, embora os estudos iniciais tenham sido concluídos, o seu perfil de segurança e o seu regime posológico podem não estar totalmente estabelecidos ⁽¹²²⁾.

O remdesivir foi inicialmente recomendado pela EMA para uso compassivo na UE, para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de

idade e pesando, pelo menos, 40 kg com pneumonia, que requerem administração suplementar de oxigénio ^(96, 142).

7.1.5.4. Autorização Condicional de Introdução no Mercado

Em resposta a ameaças para a saúde pública, como a pandemia de COVID-19, a UE dispõe de um instrumento regulamentar específico para permitir que os medicamentos estejam rapidamente disponíveis para utilização em emergências ^(7, 12, 134, 143).

Assim, o procedimento de Autorização Condicional de Introdução no Mercado (CMA, na sigla em inglês), foi especificamente criado para permitir conceder AIM, com base em dados menos completos do que o normalmente exigido, se o benefício para os doentes da sua disponibilização imediata for superior ao risco inerente ^(12, 85, 134, 143, 144).

A base jurídica da CMA está definida no artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 ⁽²²⁾ e as disposições do procedimento encontram-se detalhadas no Regulamento (CE) n.º 507/2006, de 29 de março de 2006 ⁽¹⁴⁵⁾. As CMA são elegíveis para os medicamentos para uso humano destinadas ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais, incluindo os medicamentos órfãos de acordo com os termos do Regulamento (CE) n.º 141/2000 ⁽⁹⁰⁾ do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999 ^(22, 143, 145).

A CMA tem a validade de um ano. Anualmente, o titular de AIM solicita a renovação da CMA e apresenta os dados adicionais associados a obrigações específicas. Estas podem incluir a realização ou conclusão de estudos em curso ou a recolha de dados adicionais para confirmar que a relação benefício/risco do medicamento permanece positiva. A CMA oferece uma estrutura regulamentar pós-autorização robusta baseada em obrigações, salvaguardas e controlos juridicamente vinculativos e avaliados pelo CHMP ^(134, 143, 146). Em particular, destaca-se o seguinte ^(16, 143, 147):

- Um plano robusto de gestão de risco e monitorização da segurança;
- Informações de prescrição completas e folheto informativo com instruções detalhadas para uso seguro e condições de armazenamento;
- Os processos rigorosos de fabrico, que incluem a aprovação interna dos lotes de vacinas e a distribuição, estão sujeitos aos mesmos controlos contínuos que se

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

aplicam a todos os medicamentos autorizados. Isto permite garantir que o medicamento é produzido e controlado de acordo com normas rigorosas no contexto da comercialização em larga escala;

- Disponibilização de um PIP para futura utilização do medicamento na população pediátrica.

A CMA pode ser convertida para uma AIM *standard*, se o titular cumprir com as obrigações impostas e os dados completos confirmarem que os benefícios do medicamento continuam a superar os seus riscos. Inicialmente, a AIM é válida durante cinco anos, a qual pode ser renovada para uma validade ilimitada ^(14, 143).

A utilização deste procedimento permitiu a disponibilização do primeiro medicamento contra a COVID-19 (Veklury[®]), contendo o fármaco remdesivir, em apenas quatro meses, e da primeira vacina (Comirnaty[®]; vacina de mRNA com nucleósido modificado) nove meses após a pandemia de COVID-19 ter sido declarada. Ainda que o procedimento de avaliação seja condicional e mais rápido, a avaliação realizada pelas autoridades garante os mesmos critérios de rigor e robustez científica, assegurando a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos utilizados para a prevenção e tratamento da COVID-19. As seis vacinas para prevenir a COVID-19, isto é, a Comirnaty[®], a Nuvaxovid[®], a Jcovden[®], a Spikevax[®], a Vaxzevria[®] e a vacina contra a COVID-19 Valneva[®], foram aprovadas na UE através da CMA ⁽¹⁴⁸⁾.

7.1.6. Pós-Comercialização e Monitorização do Medicamento

A monitorização da segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 após a sua autorização constitui um requisito ao abrigo da legislação da UE e um elemento fundamental da farmacovigilância ⁽¹⁴⁹⁾.

Durante a fase de desenvolvimento de medicamentos, nos ensaios clínicos, um número limitado de participantes é incluído, sendo estes acompanhados por um curto período em condições controladas. Desta forma, as RAM raras ou muito raras só surgem durante o uso do medicamento em contexto real. Assim, torna-se fundamental a monitorização contínua da segurança e da efetividade de qualquer medicamento após a sua AIM ^(146, 149).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

De acordo com a Diretiva 2010/84/UE ⁽¹⁵⁰⁾, de 15 de dezembro de 2010, tanto os EM quanto o titular de AIM devem possuir um sistema de farmacovigilância destinado a recolher informações úteis, a fim de assegurar a fiscalização e supervisão de um ou mais dos seus medicamentos autorizados. Este sistema de farmacovigilância articula-se com a EMA e a CE ⁽¹⁵⁰⁾.

O Regulamento (CE) n.º 726/2004 determina a necessidade de adotar medidas de controlo e vigilância intensiva do aparecimento de RAM e assim, poder reavaliar continuamente a relação benefício/risco e garantir uma retirada rápida do mercado de qualquer medicamento que apresente uma relação negativa ⁽¹⁴⁶⁾.

7.1.6.1. Plano de Farmacovigilância Para as Vacinas da COVID-19

O plano de farmacovigilância para as vacinas da COVID-19 estabelece o papel da EMA e das autoridades nacionais competentes dos EM, na identificação e avaliação de todas as novas informações relativas à pós-comercialização destes medicamentos. Este plano baseia-se no sistema de farmacovigilância bem estabelecido da rede reguladora da UE, da experiência prévia adquirida durante a pandemia pelo vírus influenza H1N1 em 2009, e das especificidades atuais da pandemia de COVID-19 ⁽¹²¹⁾.

Os objetivos deste plano incluem ⁽¹²¹⁾:

- Recolha ativa de informação sobre riscos potencialmente raros;
- Rápida deteção e avaliação das informações sobre a segurança das vacinas, derivadas dos sistemas de notificação espontânea, estudos observacionais e outras fontes de dados;
- Avaliação imediata do impacto da deteção de problemas de segurança na relação benefício/risco das vacinas, tendo em conta os dados de exposição e efetividade;
- Vigilância ativa de populações vulneráveis, como grávidas e idosos;
- Colaboração com parceiros, incluindo indivíduos vacinados, profissionais de saúde, titulares de AIM e parceiros internacionais;
- E comunicação rápida e eficaz das informações decorrentes das atividades mencionadas nos pontos anteriores.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Uma vez identificadas e reconhecidas as suspeitas de RAM, o titular de AIM deverá proceder ao seu registo na base de dados da EMA, denominada *Eudravigilance* ⁽¹⁵¹⁾. O registo destes dados permite reunir informação sobre a segurança de um medicamento entre a EMA, as autoridades nacionais e o titular de AIM, a deteção precoce de sinais de segurança e a contínua monitorização e avaliação dos potenciais problemas de segurança relacionados com as notificações de RAM ⁽¹⁵²⁾.

Em Portugal, a apresentação das notificações é realizada a partir do Portal RAM do INFARMED, I.P. ⁽¹⁵³⁾.

O GT-COVID-19 garante uma resposta rápida e coordenada à pandemia de COVID-19 ao apoiar as atividades regulamentares dos EM e CE, e contribuir para as atividades do PRAC sobre problemas de segurança relacionados com as vacinas ^(121, 149).

Os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) apresentam-se como uma ferramenta para reavaliar a relação benefício/risco de um medicamento, à luz dos dados disponíveis à data. Os RPS são enviados pelos titulares de AIM para avaliação pelas autoridades regulamentares, em intervalos de seis meses nos primeiros anos de autorização de qualquer medicamento e com uma diminuição da frequência posteriormente. No caso das CMA, a frequência do envio dos RPS é de seis meses após ter sido concedida a AIM ^(149, 150).

De acordo com o plano de farmacovigilância para as vacinas COVID-19, deve-se apresentar para além dos RPS, um relatório de segurança mensal das vacinas. Estes incluem informações de suspeita de RAM, incluindo eventos adversos de interesse especial e dados sobre a população exposta à vacina estratificada por país e faixa etária ⁽¹²¹⁾.

Outro documento relativo à farmacovigilância e à avaliação da relação benefício/risco que deve ser fornecido após a AIM, é o plano de gestão de risco. Este documento descreve o sistema de gestão de risco do medicamento que será realizado pelo titular de AIM. Trata-se de um conjunto de atividades que visam determinar, descrever, prevenir ou minimizar os riscos relacionados a um medicamento. Em resposta à pandemia, a EMA elaborou um guia de recomendações sobre os requisitos que o plano de gestão de risco deve possuir para as vacinas COVID-19 ⁽¹⁵¹⁾.

O documento é constituído por sete partes, designadamente ⁽¹⁵⁴⁾:

1. Resumo do produto;

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

2. Especificações de segurança, que incluem a epidemiologia, dados de segurança pré-clínicos, dados de exposição nos ensaios clínicos e tipo de população não estudadas, experiência pós-autorização, requisitos adicionais da UE sobre a segurança do medicamento e identificação de potenciais riscos;
3. Plano de farmacovigilância, que compreende a deteção e gestão de sinal, os relatórios de segurança de casos individuais e estudos de segurança dos ensaios clínicos e pós-autorização;
4. Plano de estudos de eficácia pós-autorização;
5. Plano de minimização de riscos;
6. Sumário sobre o plano de minimização de riscos;
7. E anexos do plano.

7.1.7. Outras Medidas

7.1.7.1. Programa PRIME

O programa PRIME (do inglês, *priority medicines*), estabelecido em março de 2016, é uma ferramenta que permite reforçar o apoio científico e regulamentar ao desenvolvimento de medicamentos que visam uma necessidade terapêutica não satisfeita ^(155, 156). Este programa baseia-se num contato e diálogo precoce com os fabricantes de medicamentos promissores com vista a gerar dados robustos, acelerar a sua avaliação e permitir o acesso mais rápido aos pacientes ^(122, 155-157).

No contexto da COVID-19, o programa é predominantemente adequado para fármacos e vacinas em estádios iniciais de desenvolvimento ⁽¹²²⁾.

Assim que um medicamento seja elegível para o programa PRIME, um relator é rapidamente nomeado para aconselhar o titular de AIM, contrariamente ao procedimento de AIM *standard*, no qual o relator é nomeado alguns meses antes da submissão. Adicionalmente, é organizada uma reunião inicial com o relator do CHMP ou do CAT, e um grupo multidisciplinar de especialistas para que forneçam a orientação sobre o plano de desenvolvimento do medicamento e a estratégia regulamentar a adotar. O programa PRIME permite ainda confirmar o potencial do medicamento em seguir um procedimento de avaliação acelerada no momento de um pedido de AIM ^(155, 156).

7.1.7.2. Cooperação Internacional

Face à pandemia de COVID-19, a EMA tem estado a colaborar com diversos organismos europeus como a CE, o Comité de Segurança da Saúde (*Health Security Committee*, em inglês) e o ECDC assim como outras entidades internacionais, como a OMS e a Coligação Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) (158, 159).

Em dezembro de 2020, a EMA lançou o projeto piloto denominado *OPEN* com o intuito de aumentar a colaboração internacional na revisão e avaliação contínuas de medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da COVID-19 (108, 118). Esta iniciativa permite que a OMS e as entidades reguladoras de medicamentos fora da UE participem nas avaliações científicas da EMA (118). O projeto *OPEN* visa facilitar a partilha de conhecimentos científicos, enfrentar desafios comuns e aumentar a transparência nas decisões regulamentares no que concerne à avaliação dos medicamentos usados para a COVID-19 (108, 118). Em 2021, todos os medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da COVID-19 aprovados na UE foram avaliados através da iniciativa *OPEN* (108).

A ICMRA é uma entidade voluntária criada para fornecer coordenação estratégica, advocacia e liderança. Esta entidade atua assim como um fórum de apoio à cooperação internacional entre as autoridades reguladoras de medicamentos, e visa identificar as melhores práticas do uso dos recursos, desenvolver estratégias de regulamentação face aos desafios atuais e emergentes e fornecer orientações nas suas áreas de atuação (14, 121). Dada a pandemia de COVID-19, os membros do ICMRA têm como objetivo agilizar a pesquisa, desenvolvimento e disponibilidade de medicamentos para a COVID-19 e garantir a eficiência dos processos e decisões regulamentares (14). O Diretor Executivo da EMA é, desde 2019, o presidente do ICMRA (160).

Durante o ano de 2021, a EMA presidiu e copresidiu um conjunto de conferências e reuniões estratégicas para partilha de informações, desenvolvimento de abordagens conjuntas e recomendações sobre os principais aspetos do desenvolvimento de medicamentos e da avaliação da sua relação benefício/risco(161).

A EMA e o ECDC criaram uma iniciativa destinada a reforçar a monitorização pós-comercialização da segurança, eficácia e impacto das vacinas COVID-19 na UE e no EEE.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Como parte desta iniciativa, a EMA e o ECDC coordenaram e supervisionaram um conjunto de estudos observacionais financiados pelo orçamento da UE e realizados em vários países europeus. Em colaboração com esses países, a EMA liderou a investigação sobre a monitorização da segurança, e o ECDC liderou os estudos de efetividade das vacinas contra a COVID-19 ⁽¹⁶¹⁾.

No âmbito desta colaboração, a EMA e o ECDC comunicaram regularmente sobre a situação da COVID-19 na UE e fizeram recomendações, entre outras, sobre a utilização de doses adicionais e de reforço das vacinas COVID-19. As recomendações de especialistas publicadas pelas duas entidades destinavam-se a ajudar os decisores das campanhas nacionais de vacinação a garantir que o número máximo de cidadãos da UE fosse protegido o mais rapidamente possível contra o vírus ⁽¹⁶¹⁾.

Como exemplo, a EMA e o ECDC analisaram as evidências disponíveis e forneceram recomendações e conselhos técnicos sobre a vacinação contra a COVID-19, quer na primeira dose ou como reforço, para fornecer fundamentos científicos e flexibilidade aos esquemas de vacinação ⁽¹⁶¹⁾.

7.1.7.3. Transparência

Durante a pandemia, a EMA implementou medidas excecionais para maximizar a transparência das suas atividades regulamentares, durante a avaliação ou após a aprovação dos medicamentos para a COVID-19 ⁽¹⁶²⁾. O elevado nível de transparência foi alcançado através da publicação das ordens de trabalhos e das atas das reuniões, de relatórios que descrevem o modo como o medicamento foi avaliado e dos resultados dos estudos clínicos efetuados. A EMA também publica as ordens de trabalhos e as atas de todas as reuniões dos seus comités, onde pode ser encontrada informação sobre a fase do processo de avaliação dos diferentes medicamentos ⁽³⁶⁾.

Uma vez tomada a decisão sobre a AIM, a EMA publica o EPAR que descreve em detalhe os dados avaliados e a razão pela qual o CHMP recomendou a concessão ou não da autorização ⁽³⁶⁾. Dado a necessidade de aumentar a transparência devido à situação pandémica, a EMA adotou medidas extraordinárias, tais como a redução dos prazos de publicação do EPAR e dos dados clínicos avaliados, e publicou informações que numa situação normal não partilharia, como é o caso da lista de medicamentos que foram

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

avaliados pelo GTE e o plano completo da gestão de risco do medicamento ⁽³⁴⁾. Para além destas medidas, a comunicação do procedimento de revisão contínua de um medicamento foi publicada dentro de um dia, assim como a opinião sobre o programa de uso compassivo ⁽¹⁶²⁾. A EMA publicou os EPAR para os medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da COVID-19 em apenas um ou dois dias após ter sido concedida a AIM ⁽¹⁶¹⁾.

Além disso, a EMA e o Ministério da Saúde do Canadá (*Health Canada*, em inglês) trabalharam em colaboração para publicar os dados clínicos completos analisados como parte do processo de aprovação regulamentar para os medicamentos utilizados na COVID-19. Esta parceria internacional realçou o compromisso conjunto de ambas as entidades em garantir que a população possua o máximo de informações possível para tomar decisões sobre a vacinação (prevenção) e o tratamento ⁽¹⁶¹⁾.

7.2. COMISSÃO EUROPEIA

A CE, sendo o organismo responsável pela formulação, implementação e harmonização de políticas da UE, tem tido um papel central na gestão da pandemia de COVID-19 na Europa ⁽¹⁶³⁾.

Dado o caráter urgente da crise de saúde pública instituída pela rápida propagação do SARS-CoV-2, a CE apresentou, em junho de 2020, uma estratégia da UE destinada a acelerar o desenvolvimento, o fabrico e a disponibilização de vacinas contra a COVID-19. A estratégia baseou-se nos seguintes objetivos ⁽¹⁶⁴⁾:

- Assegurar a qualidade, eficácia e segurança das vacinas;
- Garantir um acesso atempado às vacinas por parte dos EM e das suas populações, liderando simultaneamente o esforço global de solidariedade;
- E assegurar, o mais rapidamente possível, o acesso equitativo de vacinas a todos os habitantes da UE a preços acessíveis.

De forma a concretizar estes objetivos, foi necessário assegurar um fabrico considerável de vacinas na UE e, conseqüentemente, um fornecimento suficiente aos EM, adaptar o quadro regulamentar da UE à atual situação de urgência de saúde pública e tirar partido da flexibilidade regulamentar existente ^(12, 164).

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Em maio de 2021, a CE publicou a estratégia da UE em matéria das terapêuticas contra a COVID-19. Esta estratégia visou construir um amplo portfólio de medicamentos para a COVID-19, abrangendo todo o seu ciclo de vida, desde a investigação, desenvolvimento, seleção de candidatos promissores, aprovação regulamentar rápida, fabrico e utilização final ⁽¹⁶⁵⁾.

7.2.1. Investigação e Desenvolvimento

A investigação de medicamentos incide quer na descoberta de terapêuticas candidatas completamente novas, quer no reposicionamento das terapêuticas existentes ⁽¹⁶⁵⁾.

Até maio de 2021, a CE apoiou quarenta e cinco projetos de investigação envolvendo medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da COVID-19, num valor total de cento e dezanove milhões de euros ⁽¹⁶⁵⁾.

Em fevereiro de 2021, foi anunciado a mobilização de um montante adicional de cerca de noventa milhões de euros ao abrigo do programa Horizonte Europa ⁽¹⁶⁵⁾. Este programa tem como propósito apoiar a inovação científica de medicamentos para a COVID-19, assim como o desenvolvimento de estudos populacionais de grande escala ⁽¹⁶⁵⁾.

A fim de ajudar as empresas a desenvolverem e produzirem rapidamente uma vacina, a Comissão celebrou acordos com cada fabricante de vacinas em nome dos EM. A troca do direito de adquirir um determinado número de doses de vacinas num determinado prazo e a um determinado preço, parte dos custos iniciais suportados pelos fabricantes de vacinas foram financiados pelos instrumentos de apoio a emergências, através de acordos prévios de aquisição ⁽¹⁶⁴⁾.

A vacinação contra a COVID-19 demonstrou ser a melhor opção preventiva contra a infeção, doença grave e morte, e das consequências a longo prazo da doença. No entanto, além da vacinação, existe uma clara necessidade de garantir que os medicamentos usados para tratar a infeção estejam disponíveis ⁽¹⁶⁵⁾.

Desta forma, e tendo em conta o plano de ação estabelecido na estratégia da UE em matéria de terapêuticas para a COVID-19, a CE desenvolveu a *Therapeutics Innovation Booster*. Esta plataforma visou facilitar a identificação de projetos terapêuticos de pesquisa e tecnologias de investigação promissoras contra a COVID-19,

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

concentrando os esforços e fornecendo orientação aos investigadores, a fim de acelerar a inovação, desde a investigação pré-clínica até à AIM ^(165, 166).

Com base nesta visão global, a *Therapeutics Innovation Booster* apoia o desenvolvimento de terapêuticas novas e reposicionadas e ajuda os candidatos promissores a progredir para as suas próximas fases de desenvolvimento, mobilizando os instrumentos financeiros adequados, incluindo o Horizonte Europa, o *InvestEU* e o Programa UE pela Saúde. Por conseguinte, garantirá a coordenação de todos os projetos de desenvolvimento em matéria de terapêuticas contra a COVID-19, permitindo estimular a inovação e incentivar o desenvolvimento terapêutico ⁽¹⁶⁵⁾.

Para apoiar as ações da estratégia na pesquisa, desenvolvimento e inovação, bem como na procura de terapêuticas promissoras, foi estabelecido um grupo independente de especialistas científicos. Estes especialistas foram encarregues de identificar os candidatos terapêuticos mais promissores na fase final de desenvolvimento e projetar o *Therapeutics Innovation Booster* ^(165, 166).

A análise de oitenta e dois candidatos terapêuticos levou inicialmente à identificação de dez candidatos como os mais promissores para o portfólio da UE de tratamentos para a COVID-19, que incluíram medicamentos imunomoduladores, antivíricos e anticorpos monoclonais ⁽¹⁶⁶⁾.

7.2.1.1. Aprovação Rápida dos Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos constituem a principal fonte de dados para a autorização de medicamentos inovadores. Assim, os grandes ensaios clínicos à escala da UE para a gestão clínica de doentes com COVID-19 foram desenvolvidos em estreita cooperação com os EM e com financiamento do programa Horizonte Europa 2020 ⁽¹⁶⁵⁾.

Com vista a promover a cooperação entre as diferentes entidades da UE e internacionais, e evitar a sobreposição de trabalho, foi criado um conselho de coordenação de ensaios clínicos. Este conselho reúne decisores políticos, organismos reguladores e peritos científicos, e tem como objetivo identificar oportunidades de sinergia entre os ensaios e fornecer recomendações ^(165, 167).

No âmbito desta estratégia, a Comissão projetou um investimento de cinco milhões de euros no programa UE pela Saúde a fim de apoiar a cooperação em matéria

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

de avaliação da segurança e melhorar a obtenção de dados de elevada qualidade relativos à segurança dos ensaios clínicos ⁽¹⁶⁵⁾.

A aplicação do novo regulamento de ensaios clínicos a 31 janeiro de 2022 introduziu profundas alterações na condução dos ensaios clínicos na UE. O regulamento instituiu um quadro para um processo de aprovação sólido e ágil e a supervisão regulamentar dos ensaios clínicos. Para além disso, facilitará uma coordenação mais próxima entre os EM nos ensaios plurinacionais, promovendo a sua harmonização e realização em maiores dimensões, com um âmbito geográfico mais vasto, incluindo também os EM que atualmente recebem menos pedidos de autorização ⁽¹⁶⁵⁾.

7.2.2. Autoridade Europeia de Preparação e Resposta a Emergências Sanitárias

A pandemia de COVID-19 revelou a necessidade de uma resposta coordenada e reforçada da UE para lidar com emergências de saúde pública, bem como de lacunas no que concerne aos instrumentos de preparação e gestão de crises sanitárias ⁽¹⁶⁸⁾.

Deste modo, tendo por base as lições aprendidas com a pandemia de COVID-19, a Autoridade Europeia de Preparação e Resposta a Emergências Sanitárias (HERA, na sigla em inglês) foi criada para fortalecer a capacidade da UE de prevenir, detetar e responder a emergências de saúde pública, garantindo o desenvolvimento, produção, aquisição e distribuição de contramedidas médicas ⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾.

A HERA apresenta diferentes modos de operação durante a preparação e gestão da crise de emergência. Na fase de preparação, a autoridade irá trabalhar em estreita colaboração com os EM, parceiros internacionais e agências de saúde da UE para analisar, identificar e priorizar possíveis ameaças à saúde pública. Esta fase servirá como base para a coordenação estratégica do desenvolvimento de contramedidas médicas, e a capacidade industrial para produzir e fornecer essa resposta. A HERA também apoiará a investigação e inovação para o desenvolvimento de contramedidas médicas por meio de redes e plataformas de ensaios clínicos em toda a UE, favorecendo a rápida partilha de dados ^(169, 171).

Durante a fase de crise, a HERA pode rapidamente passar para operações de emergência, incluindo a tomada de decisões e a ativação de medidas de emergência sob

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

a orientação de um Conselho de Crise de Saúde de alto nível. Perante este cenário, irá ser ativado financiamento de emergência e propostos mecanismos para monitorização, aquisição e compra de contramedidas médicas e matérias-primas. As instalações EU-FAB, uma rede de produção de vacinas e medicamentos a nível europeu, serão acionadas para disponibilizar capacidades de produção, bem como planos de investigação e inovação de emergência, em diálogo com os EM ^(169, 171).

Em ambas as fases, as suas ações visam assegurar o rápido acesso a contramedidas médias eficazes e na escala necessária. A HERA basear-se-á no trabalho desenvolvido pelo Incubador HERA, que reuniu investigadores, empresas de biotecnologia, fabricantes, reguladores e autoridades públicas para detetar e caracterizar rapidamente novas variantes, adaptar vacinas conforme necessário e amplificar as capacidades de fabrico existentes ⁽¹⁶⁹⁾.

A HERA complementar o trabalho realizado pelo EDCD e pela EMA, em ambas as fases. Comparativamente com o ECDC, a HERA terá uma capacidade mais forte de antecipação e dimensão focada na resposta, em termos de avaliação e previsão de ameaças. O aconselhamento científico prestado pela EMA sobre a segurança, efetividade e qualidade será uma contribuição fundamental para o trabalho da HERA no desenvolvimento, fabrico, armazenamento e implementação de medicamentos para tratamento, prevenção e como meios de diagnóstico ⁽¹⁶⁹⁾.

7.2.3. Flexibilidade Regulamentar

O segundo pilar da estratégia europeia em matéria de vacinas contra a COVID-19 ⁽¹⁶⁴⁾ assenta na adaptação do quadro regulamentar da UE à situação de urgência, identificando-a como uma ferramenta essencial para acelerar o desenvolvimento, autorização e disponibilidade de vacinas, mantendo os padrões de qualidade, segurança e eficácia das mesmas ⁽¹⁶⁴⁾.

Durante a pandemia de COVID-19, a CE juntamente com a EMA, intensificou o diálogo com os fabricantes de medicamentos e proporcionou flexibilidade regulamentar em relação aos requisitos da rotulagem e embalagem de vacinas ⁽¹⁶⁵⁾. Estas medidas temporárias tiveram como objetivo facilitar a rápida disponibilização de vacinas em larga escala, promovendo o aumento da capacidade de fabrico, reduzindo os custos de

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

transporte e de armazenamento, melhorando a distribuição equitativa de doses pelos EM e limitando o possível impacto no fabrico de outras vacinas necessárias ⁽¹²⁾.

As medidas temporárias incluem a apresentação da informação das embalagens de vacinas em apenas uma das línguas da UE, de preferência em inglês, a aceitação de apresentações multidoses, a possibilidade de disponibilização dos folhetos informativos das vacinas através de meios alternativos como a via eletrónica através de um código QR ou a omissão de alguns requisitos regulamentares como os aspetos referentes à serialização ^(12, 172, 173).

Além disso, a CE reduziu o tempo necessário para completar o procedimento formal de autorização, diminuindo o período de consulta dos EM e permitindo que a tradução dos documentos para o conjunto das línguas seja realizada depois da AIM e não antes da mesma. Estas medidas permitiram encurtar a duração dos procedimentos de autorização da Comissão de nove semanas para apenas uma semana ^(12, 164).

7.2.4. Outras Medidas

7.2.4.1. Cooperação Internacional

A CE, em conjunto com a EMA, tem trabalhado com parceiros internacionais para acelerar o desenvolvimento, a avaliação e a disponibilidade de terapêuticas contra a COVID-19 em todo o mundo ⁽¹⁶⁵⁾. Para além do projeto *OPEN*, o projeto “Acelerador de Acesso a Ferramentas contra a COVID-19” - Acelerador ACT- , lançado em abril de 2020 pela OMS e CE, constituiu uma colaboração a nível global inovadora ao acelerar, juntamente com a academia, o setor privado e os governos, o desenvolvimento, a produção e o acesso equitativo aos testes e medicamentos (tratamento e prevenção) para a COVID-19 ⁽¹⁷⁴⁾.

Esta estrutura serve de apoio e tem como objetivo promover a cooperação internacional e facilitar a partilha de conhecimentos entre os vários parceiros. O Acelerador ACT é composto por quatro pilares, que incluem o diagnóstico, tratamento, vacinas, também conhecido como sistema COVAX cujo objetivo é acelerar o desenvolvimento de vacinas e garantir o seu acesso equitativo para todos os países do mundo, e o conetor de sistemas de saúde que trabalha proximamente com os outros três pilares ^(174, 175).

7.2.4.2. Extensão do Mandato da EMA e ECDC

No âmbito da construção de uma UE da Saúde, bem como em resposta à pandemia de COVID-19, a CE propôs em novembro de 2020 reforçar o papel da EMA na crise, preparação e gestão de medicamentos e dispositivos médicos ⁽¹⁷⁶⁾. A proposta apresentada fez parte do pacote da UE da Saúde e incluiu uma comunicação acompanhada de três propostas legislativas: a atualização da Decisão n.º 1082/2013/UE, de 22 de outubro de 2013, relativa às ameaças sanitárias transfronteiriças graves, o reforço do mandato do ECDC e o alargamento do mandato da EMA ⁽¹⁷⁷⁾.

O regulamento proposto relativo ao reforço do papel da EMA visa reforçar o papel da Agência na coordenação a nível da UE de crises de saúde pública, antecipando possíveis necessidades e assegurando o desenvolvimento atempado de medidas de qualidade. Desta forma, os objetivos desta proposta incluem ⁽¹⁷⁷⁾:

- Monitorizar e mitigar a escassez potencial de medicamentos e dispositivos médicos considerados críticos para dar resposta a uma determinada emergência de saúde pública;
- Garantir o desenvolvimento atempado de medicamentos com qualidade, eficazes e seguros;
- E assegurar o bom funcionamento dos painéis de especialistas para a avaliação de dispositivos médicos de alto risco e prestar aconselhamento essencial na preparação e gestão de crises sanitárias.

Paralelamente, o mandato do ECDC foi reforçado com vista a melhorar a preparação, a vigilância, a avaliação de risco, o alerta antecipado e a resposta para enfrentar futuras ameaças sanitárias transfronteiriças, bem como facilitar a cooperação entre o ECDC e outras agências, particularmente a EMA ^(178, 179).

7.3. DIREÇÃO EUROPEIA DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS E CUIDADOS DE SAÚDE

Desde o início da pandemia, a EDQM tem apoiado as autoridades competentes, fabricantes de medicamentos e profissionais de saúde ao partilhar o seu conhecimento e oferecendo gratuitamente acesso a normas e orientações relevantes ⁽¹⁸⁰⁾.

Para ajudar a responder às necessidades de saúde pública, a EDQM tem acompanhado de perto as substâncias farmacêuticas usadas em unidades de cuidados intensivos e em ensaios clínicos, e adaptou a sua gestão de produção de forma a evitar qualquer interrupção na cadeia de abastecimento dos seus padrões de referência ⁽¹⁸¹⁾.

Em colaboração com a EMA, a EDQM forneceu aos fabricantes de vacinas contra a COVID-19 o acesso *online* a diretrizes e textos da farmacopeia europeia, como forma de facilitar o desenvolvimento farmacêutico. Assim, foi partilhado em junho de 2020 um conjunto de textos farmacopeicos relevantes, e atualizado em novembro do mesmo ano com mais dezassete textos. No mesmo mês, a EDQM publicou um texto sobre vacinas de vetor viral, auxiliando os fabricantes de vacinas candidatas com base nesta tecnologia na conceção de estratégias apropriadas para o seu desenvolvimento. Em acréscimo, a publicação desta orientação permitiria facilitar e agilizar o processo de aceitação de AIM ^(180, 181).

Todas as vacinas aprovadas na UE deverão dispor, para cada lote, de um certificado oficial europeu de libertação de lote emitido por um OMCL, que confirma que os medicamentos atendem às especificações da AIM e podem ser comercializados ⁽¹⁸²⁾. Desta forma, a EDQM mobilizou a rede OMCL e facilitou o intercâmbio atempado com os fabricantes. Em novembro de 2020, a EDQM publicou três novas diretrizes relativas à libertação de lote, delineando os testes a serem realizados pelos OMCL. A publicação destes documentos teve como intuito aumentar a transparência, facilitar a distribuição das primeiras vacinas e evitar atrasos, garantindo a qualidade e segurança das mesmas ^(181, 183).

Perante a crescente procura de medicamentos para tratar a COVID-19, a EDQM estabeleceu um procedimento acelerado de concessão de certificados de adequação. Este procedimento é realizado mediante solicitação dos titulares dos certificados de adequação ou autoridade, e caso a caso para as substâncias especificamente

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

relacionadas com a COVID-19. Isto permite reduzir o tempo necessário para avaliar as candidaturas e conceder certificados de adequação, ajudando a aumentar a oferta de substâncias ativas ^(180, 181).

A EDQM tem cooperado com a OMS, e contribuído para as atividades do grupo consultivo regulamentar da COVAX, em particular, fornecendo conhecimentos sobre os testes às vacinas contra a COVID-19, relacionados com as suas atividades na área de libertação de lotes e garantia da qualidade ⁽¹⁸¹⁾.

8. MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA COVID-19 NA UNIÃO EUROPEIA

8.1. PREVENÇÃO

Existem atualmente seis vacinas contra a COVID-19 que demonstraram serem seguras e eficazes e que estão autorizadas, sob uso condicional, na UE. São elas as vacinas Comirnaty®, Jcovden®, Nuvaxovid®, Spikevax®, Vaxzevria® e a mais recente aprovada vacina contra a COVID-19 Valneva®⁽¹⁴⁸⁾. Para além disso, estas vacinas fazem parte da lista europeia de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, dada a existência de dados limitados de segurança⁽⁹⁾.

O CHMP encontra-se a avaliar as vacinas Sputnik V Gam-COVID-Vac, PHH-1V da farmacêutica HIPRA e Vero Cell da Sinovac, através do procedimento de revisão contínua. Para além disso, o CHMP está a avaliar a AIM submetida da vacina Vidprevtyn, desenvolvida pela Sanofi Pasteur, e a Skycovion produzida pela SK Chemicals GmbH⁽¹⁴⁸⁾.

O **QUADRO 8.1** apresenta uma visão geral das vacinas autorizadas na UE e das vacinas sob avaliação regulamentar pela EMA.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

QUADRO 8.1: Visão geral das vacinas contra a COVID-19 aprovadas na UE e sob revisão contínua pela EMA (até 31 agosto de 2022). Adaptado de ⁽²⁾.

| Nome da vacina | Fabricantes / Titulares da AIM | Tipo de vacina | Data de aprovação |
|--|--------------------------------|-----------------|-------------------|
| <i>Vacinas autorizadas na EU</i> | | | |
| Comirnaty® | BioNTech/Pfizer | mRNA | 21/12/2020 |
| Spikevax® | Moderna | mRNA | 06/01/2021 |
| Vaxzevria® | AstraZeneca | Vetor viral | 29/01/2021 |
| Jcovden® | Janssen-Cilag | Vetor viral | 11/03/2021 |
| Nuvaxovid® | Novavax | Proteína | 20/12/2021 |
| Vacina contra a COVID-19 Valneva® | Valneva | Vírus inativado | 24/06/2022 |
| <i>Vacinas cujo pedido de AIM foi submetido</i> | | | |
| Vidprevtyn | Sanofi Pasteur | Proteína | - |
| Skycovion | SK Chemicals GmbH | Nanopartícula | - |
| <i>Vacinas sob revisão contínua pela EMA</i> | | | |
| Sputnik V, Gam-COVID-Vac | Gamaleya Institute | Vetor viral | - |
| Vacina COVID-19 HIPRA (PHH-1V) | HIPRA Human Health S.L.U. | Proteína | - |
| Vacina COVID-19 (Células Vero) Inativada | Sinovac, Sinopharm | Vírus inativado | - |

8.1.1. O Exemplo da Comirnaty®

De forma a elucidar sobre o desenvolvimento e a aprovação regulamentar das vacinas contra a COVID-19 em situação de pandemia na UE, o **QUADRO 8.2** apresenta os principais marcos durante o processo de desenvolvimento e solicitação de AIM da Comirnaty®, a primeira vacina aprovada contra a COVID-19.

Desde que foi sequenciado o genoma do SARS-CoV-2 até à aprovação da vacina Comirnaty®, passaram cerca de doze meses. Após a realização de dois ciclos de revisão contínua, o CHMP considerou existirem dados robustos suficientes para dar início ao procedimento de AIM que iniciou a 1 de dezembro de 2020 e terminou no dia 21 do mesmo mês. Isto significa que o procedimento foi reduzido de duzentos e dez dias para

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

apenas vinte e um, graças às ferramentas regulamentares de avaliação e aprovação adotadas para esta emergência.

Para uma avaliação mais ampla do efeito das medidas implementadas na avaliação das vacinas contra a COVID-19, o **QUADRO 8.3** apresenta uma comparação dos aspetos centrais do processo de aprovação para as seis vacinas que receberam autorização na UE.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

QUADRO 8.2: Visão geral dos marcos importantes no processo de desenvolvimento e aprovação da vacina Comirnaty®. Adaptado de ⁽⁸⁹⁾.

| Evento | Data |
|---|------------------------|
| O CHMP confirma a elegibilidade para procedimento centralizado | 23 de julho de 2020 |
| O GTE confirma a elegibilidade para o procedimento de revisão contínua | 24 de julho de 2020 |
| Acordo do GTE para iniciar o procedimento de revisão contínua | 25 de setembro de 2020 |
| O titular apresenta a documentação como parte do procedimento de revisão contínua, sobre dados não clínicos para apoiar o pedido de AIM | 5 de outubro de 2020 |
| Efetuada o primeiro ciclo de revisão contínua da vacina | 6 de outubro de 2020 |
| Partilha do relatório de avaliação do relator com o CHMP, revisores e GTE | 22 de outubro de 2020 |
| Os relatores partilharam o relatório de avaliação atualizado com o CHMP, revisores e GTE | 28 de outubro de 2020 |
| Início das discussões do GTE | 29 de outubro de 2020 |
| Adoção do parecer provisório por escrito sobre a revisão contínua | 6 de novembro de 2020 |
| O titular apresenta a documentação como parte do procedimento de revisão contínua, sobre dados da qualidade para apoiar o pedido de AIM | 6 de novembro de 2020 |
| Efetuada o segundo ciclo de revisão contínua da vacina | 7 de novembro de 2020 |
| Partilha do relatório de avaliação do relator com o CHMP, revisores e GTE | 19 de novembro de 2020 |
| Adoção do segundo parecer interino para o segundo ciclo de revisão contínua | 30 de novembro de 2020 |
| Pedido de AIM formalmente recebido pela EMA | 30 de novembro de 2020 |
| Início do procedimento | 1 de dezembro de 2020 |
| Partilhado primeiro relatório de avaliação do relator com o CHMP, GTE, revisores e grupo de trabalho de produtos biológicos | 16 de dezembro de 2020 |
| Partilhado o primeiro relatório de avaliação do co-relator com o CHMP | 16 de dezembro de 2020 |
| Início das discussões do GTE e envio por parte dos relatores do relatório de avaliação atualizado para o CHMP | 17 de dezembro de 2020 |
| Aprovação pelo PRAC da visão geral de avaliação | 18 de dezembro de 2020 |
| O CHMP, à luz dos dados científicos apresentados, emite parecer favorável para a concessão de CMA para a vacina | 21 de dezembro de 2020 |
| Concessão de CMA pela CE | 21 de dezembro de 2020 |

QUADRO 8.3: Panorama regulamentar das vacinas para a COVID-19 que receberam CMA na UE. Adaptado de ⁽⁸⁹⁾.

| | BioNTech/Pfizer Comirnaty® (BNT162b2-mRNA) ⁽¹⁸⁴⁾ | Moderna Spikevax® (mRNA-1273) ⁽¹⁸⁵⁾ | AstraZeneca Vaxzevria® (AZD1222-VV) ⁽¹⁸⁶⁾ | Janssen-Cilag Jcovden® (Ad26.COVS.S-VV) ⁽¹⁸⁷⁾ | Novavax Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) ⁽¹⁸⁸⁾ | Valneva Vacina contra a COVID-19 Valneva® (VLA2001) ⁽¹⁸⁹⁾ |
|---|---|--|---|--|---|---|
| Aconselhamento científico rápido | Não solicitado | Sim. 1.º ciclo: 08/10/2020 | Sim. 1.º ciclo: 11/09/2020 2.º ciclo: 16/09/2020 3.º ciclo: 18/09/2020 4.º ciclo: 27/10/2020 5.º ciclo: 28/10/2020 | Sim. 1.º ciclo: 24/04/2020 2.º ciclo: 04/05/2020 3.º ciclo: 09/07/2020 4.º ciclo: 27/11/2020 | Sim. 1.º ciclo: 12/10/2020 | Sim. 1.º ciclo: 13/09/2021 2.º ciclo: 05/11/2021 |
| Avaliação Acelerada | Não solicitado | Não solicitado | Não solicitado | Não solicitado | Não solicitado | Não solicitado |
| Elegibilidade para procedimento centralizado pelo CHMP | 23/09/2020 | 15/10/2020 | 09/10/2020 | 28/09/2020 | 26/10/2020 | 14/10/2021 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

| | | | | | | |
|--|--|----------------------------------|---|--|--|--|
| Revisão Contínua | Sim. 1.º ciclo: 06/10/2020 2.º ciclo: 07/10/2020 | Sim. 1.º ciclo: 16/11/2020 | Sim. 1.º ciclo: 01/10/2020 2.º ciclo: 12/12/2020 3.º ciclo: 24/12/2020 | Sim. 1.º ciclo: 01/12/2020 2.º ciclo: 25/01/2021 | Sim. 1.º ciclo: 03/02/2021 2.º ciclo: 21/04/2021 3.º ciclo: 01/09/2021 4.º ciclo: 03/11/2021 | Sim. 1.º ciclo: 02/12/2021 2.º ciclo: 14/03/2021 3.º ciclo: 03/05/2021 |
| Data de submissão de CMA | 30/11/2020 | 30/11/2020 | 11/01/2021 | 15/02/2021 | 16/11/2021 | 17/05/2022 |
| Parecer positivo pelo CHMP | 21/12/2020 | 06/01/2021 | 29/01/2021 | 11/03/2021 | 20/12/2021 | 23/06/2022 |
| Concessão de AIM pela CE | 21/12/2020 | 06/01/2021 | 29/01/2021 | 11/03/2021 | 20/12/2021 | 24/06/2022 |
| Tempo desde o pedido de CMA até à sua concessão | 21 dias | 37 dias | 18 dias | 24 dias | 34 dias | 37 dias |

Os fabricantes da vacina BNT162b2 foram os únicos candidatos que não solicitaram aconselhamento científico rápido. Contrariamente, houve maior necessidade de recorrer a esta ferramenta regulamentar entre os fabricantes de vacinas baseadas em vetores virais — Vaxzevria® e Jcovden® - tendo sido realizados quatro e cinco ciclos, respetivamente. Para as vacinas Spikevax® e Nuvaxovid® foi realizado aconselhamento científico rápido apenas uma vez. A vacina contra a COVID-19 Valneva® recebeu dois ciclos deste procedimento, enquanto para a Jcovden® foram realizados quatro ciclos. A vacina de mRNA da AstraZeneca e Universidade de Oxford obteve cinco ciclos de aconselhamento científico rápido num prazo de tempo inferior a dois meses. Importa ainda salientar que nenhuma das vacinas aprovadas foi analisada através do procedimento de avaliação acelerada.

No que se refere ao procedimento de revisão contínua, este foi solicitado por todos os fabricantes. No caso da vacina Spikevax®, foi solicitado um ciclo de avaliação, para a Jcovden® e Comirnaty® foram realizados dois ciclos e para a Vaxzevria® e vacina contra a COVID-19 Valneva® foram efetuados um total de três ciclos. A Nuvaxovid® apresentou o maior número de interações oficiais com a EMA, tendo sido realizados quatro ciclos de revisão contínua no total.

De um modo geral, as alterações processuais introduzidas pela EMA para a situação de pandemia foram prontamente adotadas pelos candidatos, o que contribuiu para a redução do tempo de aprovação das novas vacinas para a COVID-19.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

8.2. TRATAMENTOS

Para além do desenvolvimento e aprovação de vacinas, tornou-se igualmente necessário a procura de medicamentos eficazes no tratamento da COVID-19. Apesar de as vacinas continuarem a ser a forma mais eficaz de prevenção da infeção pelo SARS-CoV-2, a identificação de novas soluções terapêuticas é fundamental como forma complementar ao acesso a vacinas ⁽¹⁹⁰⁾.

O reposicionamento de fármacos existentes ou *drug repurposing*, apresentou ser uma estratégia viável e célere para reconhecer opções terapêuticas para a COVID-19 num tempo limitado, aumentando o acesso de pacientes a medicamentos com maior potencial terapêutico. O impacto sem precedentes da pandemia de COVID-19 levou também ao desenvolvimento e aprovação de novas terapêuticas para esta doença ⁽¹⁹¹⁾.

O **QUADRO 8.4** contém todos os medicamentos sob avaliação e aprovados até ao momento na UE para tratar a COVID-19.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

QUADRO 8.4: Visão geral dos medicamentos utilizados para tratar a COVID-19, aprovados na UE e sob avaliação pela EMA (até ao dia 31 agosto de 2022). Adaptado de ⁽¹⁹⁰⁾.

| Medicamento | Classe terapêutica | Novo ou Repurposed | Enquadramento regulamentar |
|---|------------------------|--------------------|---|
| Medicamentos autorizados na UE | | | |
| Kineret® (Anacinra)⁽¹⁹²⁾ | Imunomodulador | <i>Repurposed</i> | Pedido de extensão de indicação terapêutica COVID-19 autorizada a 17/12/2021 |
| RoActemra® (tocilizumab)⁽¹⁹³⁾ | Anticorpo monoclonal | <i>Repurposed</i> | Pedido de extensão de indicação terapêutica COVID-19 autorizada a 07/12/2021 |
| Dexametasona⁽¹⁹⁴⁾ | Corticosteroide | <i>Repurposed</i> | Recomendação de utilização emitida pela EMA a 18/09/2020 (Parecer do CHMP ao abrigo do artigo 5.º(3) do Regulamento CE n.º 726/2004) |
| Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir)⁽¹⁹⁵⁾ | Antivirais | Novo | AIM obtida a 28/01/2022 |
| Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab)⁽¹⁹⁶⁾ | Anticorpos monoclonais | Novo | AIM obtida a 25/03/2022 |
| Ronapreve® (imdevimab + casirivimab)⁽¹⁹⁷⁾ | Anticorpos monoclonais | Novo | AIM obtida a 12/11/2021 |
| Regkirona® (regdanvimab)⁽¹⁹⁷⁾ | Anticorpo monoclonal | Novo | AIM obtida a 12/11/2021 |
| Xevudy® (sotrovimab)⁽¹⁹⁸⁾ | Anticorpo monoclonal | Novo | AIM obtida a 17/11/2021 |
| Veklury® (remdesivir)⁽¹⁹⁹⁾ | Antiviral | Novo | AIM obtida a 03/07/2020 |
| Medicamentos sob avaliação pela EMA | | | |
| Olumiant® (baricitinib)⁽²⁰⁰⁾ | Imunossupressor | <i>Repurposed</i> | Pedido de extensão de indicação terapêutica COVID-19 em avaliação pelo CHMP desde 29/04/2021 |
| Lagevrio® (molnupiravir)^(201, 202) | Antiviral | Novo | Recomendação de utilização emitida pela EMA a 19/11/2021 (Parecer do CHMP ao abrigo do artigo 5.º(3) do Regulamento CE n.º 726/2004) AIM em processo de avaliação pelo CHMP desde 23/11/2021 |
| Sabizabulina⁽²⁰³⁾ | Antiviral | Novo | Início da revisão científica realizado pelo GTE a 27/07/2022, ao abrigo do artigo 18.º (3 e 4) do Regulamento 2022/123 |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Desde o início da pandemia foram aprovados na UE três fármacos que já tinham sido previamente autorizados para outras indicações (*repurposed*) e seis novas terapêuticas contra a COVID-19. Dos três fármacos autorizados através do reposicionamento, a dexametasona foi a única terapêutica que recebeu uma recomendação de utilização emitida pelo CHMP, ao abrigo do artigo 5.º(3) do Regulamento (CE) n.º 726/2004. Este artigo permite ao CHMP apresentar pareceres públicos sobre questões científicas relacionadas com a avaliação de medicamentos para uso humano, a pedido do diretor executivo da EMA, do representante da CE ou de algum EM.

No que se refere aos medicamentos sob avaliação, o CHMP encontra-se desde abril de 2021 a analisar o pedido de extensão de indicação do baricitinib para o tratamento da COVID-19. O CHMP recomendou em novembro de 2021 o uso do antiviral molnupiravir para o tratamento da infeção por SARS-CoV-2 ao abrigo do artigo 5.º(3) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, sendo que dias após a emissão de recomendação o fabricante realizou o pedido de AIM do medicamento. A EMA encontra-se a avaliar os benefícios e riscos do molnupiravir e emitirá um parecer assim que a informação apresentada pelo titular seja suficientemente robusta e completa que demonstre a qualidade, segurança e eficácia do antiviral. Em finais de julho de 2022, a EMA informou que o GTE está a analisar os dados sobre o uso da sabizabulina no tratamento da COVID-19. A avaliação deste antiviral é a primeira a ser analisada sob o artigo 18.º do novo regulamento 2022/123 da UE, que reforça o papel da EMA durante emergências de saúde pública.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

9. COMPARAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS REGULAMENTARES EUROPEU E NORTE-AMERICANO

Os procedimentos regulamentares que a EMA apresentou em resposta à pandemia de COVID-19, foram semelhantes aos adotados por outras agências reguladoras, como é o caso da agência norte-americana, FDA. A adoção destas medidas teve como principal objetivo acelerar o desenvolvimento de medicamentos assim como a revisão e avaliação dos pedidos de AIM de medicamentos promissores destinados a prevenir ou tratar a COVID-19 ⁽¹³⁴⁾. O **QUADRO 9.1** apresenta uma comparação entre os mecanismos regulamentares adotados pela EMA e FDA no acesso antecipado a medicamentos ainda não aprovados, assim como as diferentes vias de aprovação aceleradas existentes numa emergência de saúde pública.

QUADRO 9.1: Acesso antecipado a medicamentos ainda não aprovados e vias de aprovação acelerada de medicamentos nos Estados Unidos da América e na UE. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾.

| FDA — Estados Unidos da América | | EMA — UE |
|---|---|----------------------------|
| <i>Acesso antecipado a medicamentos experimentais</i> | | |
| Acesso expandido | Autorização de Utilização de Emergência | Programa de uso compassivo |
| <i>Procedimentos de aprovação acelerada de medicamentos</i> | | |
| Designação <i>fast track</i> | Designação de terapia inovadora | Programa PRIME |
| <i>Redução do tempo de aprovação de medicamentos pela agência regulamentar</i> | | |
| | Revisão prioritária | Avaliação acelerada |
| <i>Aprovação antecipada sujeita a dados adicionais</i> | | |
| | Aprovação acelerada | CMA |

O acesso expandido e a Autorização de Utilização de Emergência (AUE) são dois procedimentos que permitem o acesso antecipado a medicamentos experimentais. Enquanto no acesso expandido o medicamento é concedido para um determinado paciente, na AUE a FDA apenas consegue emitir o uso temporário do medicamento somente se o secretário de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos da América tiver determinado a existência de uma emergência de saúde pública, e que as circunstâncias justifiquem o seu uso ⁽¹³⁴⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Os pacientes que receberem os medicamentos através do acesso expandido devem ser portadores de uma doença ou condição grave ou potencialmente fatal, para a qual não existe tratamento alternativo disponível. Quando uma AUE é emitida para o respetivo medicamento, o acesso expandido é concluído ⁽¹³⁴⁾.

No caso da AUE, a FDA deve avaliar se o medicamento é efetivo na proteção da saúde pública do país na prevenção, tratamento ou diagnóstico de uma doença ou condição grave ou potencialmente fatal, que existe uma relação benefício/risco positiva, e que não existem alternativas adequadas aprovadas e disponíveis. Este procedimento, que se assemelha ao programa de uso compassivo da UE, permanece em vigor enquanto existirem bases que sustentem essa necessidade, ou o medicamento não tiver sido aprovado ⁽¹³⁴⁾.

A FDA oferece igualmente programas durante o desenvolvimento de medicamentos que permitem obter uma análise mais detalhada e uma colaboração mais próxima entre o fabricante e a agência. Estes programas denominam-se designação *fast track* e designação de terapia inovadora ^(204, 205).

Para que um medicamento receba a designação *fast track*, é necessário que os seus dados não clínicos ou clínicos indiquem uma melhoria significativa na eficácia, segurança ou diagnóstico de uma condição grave em relação às terapêuticas existentes. Esta designação destina-se a acelerar o desenvolvimento de medicamentos para tratar doenças graves e que suprem de uma necessidade médica não satisfeita. O fabricante de um medicamento que apresente designação *fast track* irá ter reuniões mais frequentes com a FDA para discutir o plano de desenvolvimento do medicamento e garantir a recolha de dados necessários para apoiar a sua aprovação. Para além disso, os dados sobre o medicamento poderão ser avaliados através do procedimento de revisão contínua, como acontece na UE ^(204, 206).

Para que um medicamento obtenha a designação de terapia inovadora, é necessária a apresentação de evidência clínica inicial, ao contrário da designação *fast track* que usa dados não clínicos como evidência. A FDA, em ambos os casos, responde no prazo de sessenta dias a partir do pedido ⁽¹³⁴⁾.

Após a submissão do pedido de AIM pelo fabricante, o procedimento de revisão prioritária consegue reduzir o tempo de avaliação pela FDA de dez meses para seis meses. Para o medicamento ser elegível a este procedimento, é necessário que o

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

mesmo se destine a tratar ou prevenir uma condição grave e consiga fornecer uma melhoria significativa na eficácia ou segurança ⁽²⁰⁴⁾.

Caso apenas dados preliminares possam ser fornecidos para um pedido de AIM, a aprovação acelerada é uma opção para receber uma aprovação válida por tempo limitado. Os medicamentos aprovados por este procedimento devem atender aos mesmos requisitos de segurança e eficácia da via de aprovação *standard*. Assim, como a CMA, é necessário a disponibilização de dados adicionais após a aprovação que comprovem o benefício clínico previsto. Se o benefício for confirmado, a aprovação acelerada pode ser convertida numa aprovação *standard* ⁽¹³⁴⁾.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

10. CONCLUSÃO

Que lições se podem retirar da pandemia no que se refere à resposta na inovação, desenvolvimento e aprovação de medicamentos contra a COVID-19?

Apesar de ter havido inicialmente algumas lacunas no que se refere à gestão da COVID-19, a adaptação e implementação de mecanismos regulamentares foram notórios para a rápida aprovação de medicamentos. Atualmente, encontram-se aprovadas seis vacinas, nomeadamente a Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), a Nuvaxovid® (Novavax), a Jcovden® (Janssen-Cilag), Spikevax® (Moderna), a vacina contra a COVID-19 Valneva® (Valneva) e a Vaxzevria® (AstraZeneca), e alguns medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, tais como o Veklury® (*remdesivir*), o Xevudy® (*sotrovimab*) e o Regkirona® (*regdanvimab*).

A experiência vivida pelos desafios provocados pela COVID-19 demonstrou que a investigação e o desenvolvimento de (novos) medicamentos conseguem progredir rapidamente – sem comprometer os atributos da qualidade, segurança e eficácia – quando existe uma emergência de saúde pública e recursos de financiamento disponíveis.

A modificação do paradigma existente de desenvolvimento de vacinas demonstrou ser, do ponto de vista do fabricante, uma abordagem economicamente viável devido ao elevado apoio financeiro de governos e organizações internacionais, inclusive a CE, aliviando as indústrias farmacêuticas das dificuldades de financiamento e fornecendo medidas de indemnização.

Do ponto de vista regulamentar, envolveu um forte aconselhamento dos projetos de ensaios clínicos adaptativos para maximizar a eficiência e reduzir os tempos de recolha de dados durante os estudos. Para além disso, exigiu igualmente uma comunicação mais regular e intensa com o fabricante e, através do procedimento de revisão contínua, permitiu agilizar a avaliação do medicamento. Este procedimento demonstrou ser uma ferramenta regulamentar importante na comercialização de medicamentos contra a COVID-19, permitindo avaliar os dados científicos consequente do seu processo de desenvolvimento à medida que estariam disponíveis, tendo sido usado tanto pela FDA, através da designação de *fast track* como pela EMA, por meio do GTE.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

Outras flexibilidades regulamentares introduzidas durante a pandemia, tais como o rápido aconselhamento científico e a CMA, foram igualmente importantes para acelerar a autorização de medicamentos contra a COVID-19. A aplicação destas medidas não deverá terminar apenas com a pandemia que atualmente se vive.

A implementação de instrumentos regulamentares como a criação da HERA, fornecerá um ambiente essencial para atrair investimento em projetos de investigação e desenvolvimento de alto risco durante emergências de saúde pública. Por outro lado, a aplicação do novo regulamento dos ensaios clínicos no início de 2022 trará uma colaboração mais intensa entre os EM no que se refere aos ensaios plurinacionais, promovendo a harmonização e tornando a investigação clínica mais rápida, ampla e eficaz.

Em suma, a colaboração global de cientistas, agências reguladoras do medicamento, autoridades de saúde pública, indústria farmacêutica e poder político foi um elemento essencial no combate à pandemia, garantindo a eficiência dos processos e decisões regulamentares na aprovação de medicamentos (com uma relação benefício/risco positiva), sujeitos a monitorização adicional, para prevenir e tratar a COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha J. Abordagens Farmacológicas na Terapêutica da COVID-19: Ponto de Situação. Rev Port Farmacoter. 2020;12:27-38.
2. Wagner R, Grabski E, Meibner J, *et al.* Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. Allergy. 2022;77(1):72-82.
3. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020 [14-04-2022]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
4. Pepe VLE, Novaes HMD, Osorio-de-Castro CGS. COVID-19 and the medicines regulation challenges in times of pandemic. Cien Saude Colet. 2021;26(10):4693-702.
5. Marto N, Monteiro EC. Medicines for the Treatment Of COVID-19: Awaiting the Evidence. Acta Med Port. 2020;33(7-8):500-4.
6. Entidade Reguladora de Saúde. Impacto da pandemia COVID-19 no Sistema de Saúde – Período de março a junho de 2020. Porto: Entidade Reguladora da Saúde; 2020.
7. Tribunal de Contas Europeu. Contributo inicial da UE para a resposta de saúde pública à COVID-19; 2021:1-56.
8. Sultana J, Crisafulli S, Gabbay F, *et al.* Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. Front Pharmacol. 2020;11:1-13.
9. Ferreira da Silva R, Macedo M, Conceição J. A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância. RevistaMultidisciplinar.com. 2022;4(2):135-54.
10. Worldometer. Coronavirus Cases. 2022. [31-08-2022]. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
11. Hernandez AF, Calina D, Poulas K, Docea AO, *et al.* Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? Toxicol Rep. 2021;8:871-9.
12. INFARMED I.P. Aprovação. [15-04-2022]. Disponível em : <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/aprovacao>.
13. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? Acta Pharm Sin B. 2022;12(7):3049-62.
14. Bolislis WR, de Lucia ML, Dolz F, *et al.* Regulatory Agilities in the Time of COVID-19: Overview, Trends, and Opportunities. Clin Ther. 2021;43(1):124-39.
15. Baldo V, Reno C, Cocchio S, *et al.* SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccines: The Promises and the Challenges Ahead. Vaccines (Basel). 2021;9(1):1-4.
16. Perguntas e respostas: Autorização condicional de introdução no mercado das vacinas contra a COVID-19 na UE. Bruxelas: Comissão Europeia; 2021.
17. Klein K, Stolk P, Acha V, *et al.* Regulatory Flexibilities and Guidances for Addressing the Challenges of COVID-19 in the EU: What Can We Learn from Company Experiences? Ther Innov Regul Sci. 2022;56:366-77.
18. Directiva do Conselho 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 1965;01:18-22.
19. Duarte S. Participação dos Doentes no Sistema Regulamentar Europeu - A importância do Contributo dos Doentes em Farmacovigilância. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos;2020.
20. O sistema regulador europeu de medicamentos. Londres: EMA; 2016.
21. INFARMED 15 anos: Olhar o passado, projectar o futuro. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2008.
22. Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia. 2005:136/1-/33.
23. Ponciano F. Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado - A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2013:43.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

24. EMA. Procedimentos Administrativos. Jornal Oficial da União Europeia. 2019: 165 A/1- A/6.
25. EMA. A Agência. Amesterdão: EMA;2019:24.
26. Comissão Europeia, Direção-Geral da Comunicação. Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [06-06-2022]. Disponível em: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_pt.
27. EMA. What we do. [20-06-2022] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>.
28. Romão N. Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2016:52.
29. Saiba mais sobre EMA. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2010.
30. Ramos M. Autorização de Introdução no Mercado de novos medicamentos em Portugal. Faro: Universidade do Algarve; 2011.
31. EMA. Management Board. [20-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are/management-board>.
32. EMA. Who we are. [20-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>.
33. Veiga T. Trabalho para atribuição do título de especialista em Assuntos Regulamentares. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2011.
34. Cavaleri M, Sweeney F, Gonzalez-Quevedo R, Carr M. Shaping EU medicines regulation in the post COVID-19 era. Lancet Reg Health Eur. 2021;9:100192.
35. EMA. How the Committees work. [20-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work>.
36. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA. Amesterdão: EMA; 2019.
37. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [22-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
38. EMA. European public assessment reports: background and context. [20-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>.
39. Guerra S. Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 Perspetiva atual e futura. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2017.
40. INFARMED, I.P. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). [22-06-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/prac>.
41. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). [22-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>.
42. Comissão Europeia, Direção-Geral da Comunicação. Comissão Europeia [22-06-2022]. Disponível em: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/european-commission_pt.
43. EDQM. The EDQM at a Glance. Estrasburgo: EDQM; 2019.
44. EMA. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM) of the Council of Europe. [22-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/european-directorate-quality-medicines-healthcare-edqm-council-europe>.
45. EDQM. OMCL - Background and mission. [22-06-2022]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/omcl-background-and-mission>.
46. OMCL Network of the Council of Europe (GEON) General Document. Estrasburgo: EDQM; 2021.
47. Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro. Diário da República, Série I; 2012.
48. INFARMED IP. Relatório de Atividades 2020. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2021:120.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

49. INFARMED IP - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro. Diária da República, Série II; 2015:128-130.
50. Conceição J, Pita JR, Estanqueiro M, *et al.* As farmacopeias portuguesas e a saúde pública. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2014;3(1):47-65.
51. INFARMED IP. Plano Estratégico, I.P. 2020-2022. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2020:87.
52. INFARMED IP. Perguntas Frequentes. [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/sobre-o-infarmed>.
53. INFARMED IP. Farmacovigilância. [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>.
54. INFARMED IP. Comissões técnicas especializadas: Infarmed, I.P. [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas>.
55. INFARMED IP. Saiba mais sobre Comissão de Avaliação de Medicamentos. Saiba mais sobre. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2011:32.
56. INFARMED IP. Comissão de Avaliação de Medicamentos. [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>.
57. INFARMED IP. Comissão de Farmacopeia Portuguesa. [14-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-da-farmacopeia-portuguesa>.
58. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques HM, *et al.* A Farmacopeia Europeia: um livro oficial com cinquenta anos. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2019;8(1):17-38.
59. INFARMED IP. Estrutura e organização. [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>.
60. INFARMED IP. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM). [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>.
61. INFARMED IP. Saiba mais sobre autorização de introdução no mercado. Saiba mais sobre. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2009:10.
62. INFARMED IP. Saiba mais sobre comprovação da qualidade. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2009:7.
63. INFARMED IP. Direção de Comprovação da Qualidade (DCQ). [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dcq>.
64. Conceição J, Pita JR, Cabral-Marques HM, *et al.* A Farmacopeia Portuguesa e a Farmacopeia Europeia: Revisão histórica e sua importância no ensino da Tecnologia Farmacêutica. Em: Pita JR, Pereira AL, editores. "História da Ciência no Ensino. Revisitando abordagens, inovando saberes". Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra. 2021:283-312.
65. INFARMED IP. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM). [12-05-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dgrm>.
66. PhRMA. Biopharmaceutical Research & Development: The Process Behind New Medicines: PhRMA. 2015:17.
67. Quintela da Luz F. Ensaio Clínico: Evolução Regulamentar. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2016:61.
68. Danladi Makurvet F. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. Med in Drug Disc. 2021;9:1-8.
69. APIFARMA. Ensaio clínico em Portugal. Lisboa: APIFARMA; 2013:96.
70. Cavaleri M, Enzmann H, Scotti F, *et al.* Clinical Trials for COVID-19: Can we Better Use the Short Window of Opportunity? Clin Pharmacol Ther. 2020;108(4): 730-733.
71. INFARMED IP. Avaliação Pré-Clínica. [12-05-2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_cont

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ent&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarme
d%2Finfarmed%3Fp_auth%3DNTToGJ1qc%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_
state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=28062&_101_type=content
&_101_urlTitle=avaliacao-pre-
clinica&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Fin
farmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized
%26p_p_mode%3Dview%26_3_modifieddayTo%3D20%26_3_cur%3D3%26_3_modifiedy
earTo%3D2018%26_3_keywords%3D%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_formDate%
3D1532266383569%26_3_modifieddayFrom%3D19%26_3_delta%3D75%26_3_format%3
D%26_3_modifiedyearFrom%3D2018%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_modifiedfrom%3D
19%252F07%252F2018%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_documentsSearchContainerP
rimaryKeys%3D20_PORTLET_1090413%252C20_PORTLET_1100145%252C20_PORTLET_1
100929%252C20_PORTLET_1101039%252C20_PORTLET_1100308%252C20_PORTLET_11
00170%252C20_PORTLET_1351556%252C20_PORTLET_1351581%252C20_PORTLET_135
2972%252C20_PORTLET_1699343%252C20_PORTLET_1669623%252C20_PORTLET_1700
230%252C20_PORTLET_1101972%252C20_PORTLET_1101987%252C20_PORTLET_11022
09%252C20_PORTLET_1101957%252C20_PORTLET_1102547%252C20_PORTLET_110269
9%252C20_PORTLET_1102669%252C20_PORTLET_1101942%26_3_assetCategoryIds%3D
%26_3_modifiedselection%3D0%26_3_assetTagNames%3D%26_3_modifiedmonthTo%3D
6%26_3_modified%3D%26_3_modifiedmonthFrom%3D6%26_3_modifiedto%3D20%252F
07%252F2018%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch.

72. Marques Afonso R. Evolução Regulamentar e seu Impacto na Competitividade em Portugal. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2017:62.
73. Simões H. Desenvolvimento Clínico de novas moléculas terapêuticas: Tendências na IF. Lisboa: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2013.
74. Saiba mais sobre o ciclo de vida de um medicamento. Saiba mais sobre. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2008:2.
75. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Diário da República, Série I; 2014.
76. Andrade A. A regulamentação da Investigação Clínica em Portugal Perspetiva atual e futura. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2016.
77. Anthöfer J. Drug Development and Critical Analysis of the Reliability of Preclinical Studies. Alemanha: Dgra; 2015.
78. Sonawane R, Wagh R, Dhumane JR, Deore AB. The Stages of Drug Discovery and Development Process. Asian Journal of Pharmac Research and Develop. 2019;7(6):62-7.
79. M. Friedman L, D. Furberg C, L. DeMets D, *et al.* Fundamentals of Clinical Trials. 5th ed. Suíça: Springer International Publishing; 2015:560.
80. Cerqueira F. Modelos dinâmicos de ensaios clínicos: Desenho Adaptativo. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2018:94.
81. FDA. Step 3: Clinical Research. 2018. [13-06-2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#phases9>.
82. Wright B. Clinical Trial Phases. A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials. Elsevier; 2017:11-5.
83. Martins T. Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2021:47.
84. Soares E. Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos em Portugal. Porto: Universidade Fetnando Pessoa; 2014:45.
85. Hidalgo-Simon A, Botgros R, Cochino E. Authorization of Vaccines in the European Union. Molec Frontiers Journal. 2021;05:1-8.
86. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 2011.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

87. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use. Bruxelas: Comissão Europeia; 2006:303.
88. Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 4 Centralised Procedure. Bruxelas: Comissão Europeia; 2006:39.
89. Bolanos Vasquez M. Exceptional regulatory provisions governing vaccine development and approval in a pandemic situation - a model for the regulatory future. Alemanha: Drga; 2021.
90. Regulamento(CE) N.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias; 2000:5
91. Regulamento (CE) N.º 1394/2007 do Parlamento e Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia; 2007.
92. Volume 2A Procedures for marketing authorisation Chapter 2 Mutual Recognition. Bruxelas: Comissão Europeia; 2007:41.
93. Fernandes Pio S. Introdução de um novo medicamento: da AIM ao Mercado. Lisboa: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2017:80.
94. Melo Madail C. Regulamento europeu de alterações aos termos da AIM: tipificação e documentação de qualidade farmacêutica. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2014.
95. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006. Diário da República, Série I; 2006: 6297-6383.
96. Stratford QC J, MacKenzie E, MockFord E. Balancing Speed and Safety: The Authorisation of Covid-19 Vaccines and Medicines. *Judic Review*.25:2:105-17.
97. Jordan D. An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier. *Med Writing*. 2014;23(2):101-5.
98. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD. CHMP; 2021:30.
99. Todi M. Dossier for marketing authorization in the european union. *Bosnian Journal of Basic Med Sci*. 2002;2(1-2):56-60.
100. ICH. CTD M4 : The Common Technical Document. [13-08-2022]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>.
101. CDTR Week 5, 30 January-5 February 2022. Suécia: ECDC; 2022:10.
102. Edwards K, Orenstein W, Stephens D. The COVID-19 Vaccine Guide. SkyHorse Publishing; 2021:132.
103. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-60.
104. COVID-19: Impact on Public Health and Healthcare Approaches to Decrease the COVID-19 Impact. MDPI; 2021:170.
105. Fernadez Lynch H, W. Dickert N, J. Zettler P, *et al*. Regulatory flexibility for COVID-19 Research. *Journal of Law and the Biosc*. 2020:1-10.
106. O'Brien J, Lumsden R, Macdonald J. Strengthening regulatory systems for medicines in a changed world: where do we go from here? *BMJ Global Health*. 2021:1-3.
107. (Des)regular em Tempos de Pandemia. Em: Cristina Lopes A, editor. Lisboa: APIFARMA; 2020.
108. EMA. COVID-19: European Medicines Regulatory Network's Response to the Pandemic 2021. [13-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/covid-19-european-medicines-regulatory-networks-response-pandemic.html>.
109. EMA plan for emerging health threats. Amesterdão: EMA;2018:15.
110. Mahalmani V, Pugazhentan T, Medhi B, *et al*. Regulatory approval for COVID-19 across the globe. *Indian Journal of Pharmac*. 2020;52(6):457-66.
111. EMA. Coronavirus disease (COVID-19). 2022. [20-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>.
112. EMA. Introduction. 2021. [25-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/introduction.html>.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

113. COVID-19: How EMA fast-tracks development support and approval of medicines and vaccines. Medical Writing. 2020;29(2):1.
114. Decisão N.º 1082/2013/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de outubro de 2013. Jornal Oficial da União Europeia. 2013.
115. Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF). Amesterdão: EMA; 2021.
116. EMA. Public health threats. 2022. [14-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats#health-threats-plan-section>.
117. Pérez Guillén R. La regulación de las vacunas contra la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el contexto de una pandemia. Madrid: Universidade Autónoma de Madrid; 2021:56.
118. EMA. EMA's governance during COVID-19 pandemic. 2022. [17-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic#emergency-task-force-section>.
119. European Medicines Regulatory Network COVID-19 Business Continuity Plan. Bruxelas: Comissão Europeia; 2020.
120. Regulation of the European Parliament and of the Council on a reinforced role for the European Medicines Agency in crisis preparedness and management for medicinal products and medical devices. Bruxelas: Comissão Europeia; 2020.
121. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. Amesterdão: EMA; 2020:8.
122. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. Amesterdão: EMA; 2021:17.
123. Mura M. COVID-19 pandemic Regulatory approval of vaccines at EMA. Amesterdão: EMA; 2020.
124. Regulamento (UE) 2022/123 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de janeiro de 2022. Jornal Oficial da União Europeia. 2022.
125. EMA. Emergency Task Force (ETF). 2022. [13-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/emergency-task-force-etf>.
126. EMA. COVID-19 treatments: Article 18 and Article 5(3) reviews. 2022. [05-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-article-18-article-53-reviews>.
127. Black S, E. Bloom D, C. Kaslow D, *et al.* Transforming vaccine development. *Semin Immunol*. 2020;50:1-7.
128. Kashte S, Gulbake A, F. El-Amin III S, *et al.* COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. *Human Cell*. 2021;34:711-33.
129. Venkatesan P. Repurposing drugs for treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2021;9.
130. EMA. COVID-19 vaccines: studies for approval. 2022. [13-06-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-studies-approval>.
131. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. Amesterdão: CHMP; 2020.
132. EMA. Scientific advice and protocol assistance. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>.
133. European Medicines Agency Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance. Amesterdão: EMA; 2022:23.
134. Haaf F. The antiviral remdesivir – an example of expedited approval procedures in the USA within the Covid-19 pandemic 2021. Alemanha: Drga; 2021:76.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

135. Decision of the Executive Director On fee reductions for scientific advice requests for medicines for COVID-19 not covered by Article 16(2) of Regulation (EU) 2022/123 [comunicado de imprensa]; 2022.
136. Revista Portuguesa Farmacoterapia. European Medicines Agency Initiatives for Acceleration of Development Support and Evaluation Procedures for COVID-19 Treatments and Vaccines. Rev Port Farmacoter. 2020;12:75-6.
137. EMA. Paediatric investigation plans. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>.
138. Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006. Jornal Oficial da União Europeia. 2006.
139. Standard operating procedure. Londres: EMA; 2017:6.
140. Marinus R, Mofid S, Mpandzou M, et al. Rolling Reviews During COVID-19: The European Union Experience in a Global Context. Clinic Therap. 2022;15:48.
141. EMA. Accelerated assessment. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>.
142. EMA. Compassionate use. 2022. [14-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>.
143. EMA. Conditional marketing authorisation. 2022. [14-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
144. Revista Portuguesa Farmacoterapia. European Union Strategy for COVID-19 Vaccines. Rev Port Farmacoter. 2020;12:79-80.
145. Regulamento (CE) N.º 507/2006 da Comissão de 29 de Março de 2006. Jornal Oficial da União Europeia. 2006.
146. Wirthumer-Hoche C, editor EU Regulatory Network: Lessons learned from the Pandemic. 23rd DGRA Annual Congress; 2021.
147. Sweeney F. EU's regulatory process for evaluation and approval of vaccines. Amesterdão: EMA.
148. EMA. COVID-19 vaccines. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>.
149. EMA. COVID-19 guidance: post-authorisation. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-post-authorisation>.
150. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. Jornal Oficial da União Europeia. 2010.
151. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010. Jornal Oficial da União Europeia. 2010.
152. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. Amesterdão: EMA; 2022.
153. INFARMED IP. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. [13-07-2022]: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>.
154. EMA. Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines. Amesterdão: EMA; 2022.
155. PRIME: Analysis of the first 5 years' experience. Amesterdão: EMA; 2022.
156. EMA. PRIME: priority medicines. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

157. Human Medicines Highlights 2021. Amesterdão: EMA;2022.
158. Tess BH, Granato CFH, Porto Alves MCG, *et al.* The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *The Lancet.* 2020;397:355-357.
159. Orientações de Acesso a Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 - infeção pelo SARS-CoV-2. Lisboa: INFARMED I,P.; 2020.
160. EMA. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). 2022. [09-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-coalition-medicines-regulatory-authorities-icmra#supporting-the-development-of-covid-19-vaccines-and-treatments-section>.
161. EMA. COVID-19: The European Medicines Regulatory Network's Response to the Pandemic 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2021/covid-19-european-medicines-regulatory-networks-response-pandemic.html>.
162. EMA. Transparency: exceptional measures for COVID-19 medicines. 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>.
163. Tollefsrud A. Crisis and constraint: The European Commission's response to Covid-19. Oslo: University of Oslo; 2021.
164. EU Strategy for COVID-19 vaccines. Bruxelas: Comissão Europeia; 2020.
165. EU Strategy on COVID-19 Therapeutics. Bruxelas: Comissão Europeia; 2021.
166. CE. Commission presents a Therapeutics Innovation Booster to identify and support new treatments for COVID-19. 2021. [13-07-2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/info/news/commission-presents-therapeutics-innovation-booster-identify-and-support-new-treatments-covid-19-2022-may-23_en.
167. EU-RESPONSE. Trial Coordination Board. 2020. [13-07-2022]. Disponível em: <https://covid19trials.eu/en/tcb>.
168. CE. Autoridade Europeia de Preparação e Resposta a Emergências Sanitárias (HERA). 2021. [13-07-2022]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12870-Autoridade-Europeia-de-Preparacao-e-Resposta-a-Emergencias-Sanitarias-HERA-pt>.
169. CE. Introducing HERA, the European Health Emergency preparedness and Response Authority, the next step towards completing the European Health Union. Brussels: European Comission; 2021.
170. Tanzi E, Genovese C, Tettamanzi M, *et al.* COVID-19 vaccines: evidence, challenges and the future. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(1 Suppl 3):E18-E29.
171. CE. European Health Emergency preparedness and Response Authority (HERA): Getting ready for future health emergencies: CE. 2021. [13-07-2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_4672.
172. EMA. Questions and answers on labelling flexibilities for COVID19 vaccines. Amesterdão: EMA; 2021.
173. EU Vaccine Strategy - Regulatory flexibility – Labelling and packaging flexibilities. Brussels: CE; 2020.
174. WHO. The ACT-Accelerator frequently asked questions. WHO; 2022. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/faq>.
175. WHO. ACT Accelerator - Strategic Plan & Budget October 2021 to September 2022. Geneva: WHO; 2021:66.
176. Amand-Eeckhout L. Reinforced role for European Medicines Agency. European Parliament; 2022.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

177. Building a European Health Union: Reinforcing the EU's resilience for cross-border health threats. Brussels: European Commission; 2020.
178. Amending Regulation (EC) No 851/2004 establishing a European Centre for disease prevention and control. Brussels: European Commission; 2020.
179. ECDC. Commission presents proposals for expansion of ECDC mandate: ECDC; 2020. [18-07-2022]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/commission-presents-proposals-expansion-ecdc-mandate>.
180. EDQM initiatives in the context of COVID-19 vaccines and therapies. EDQM; 2022. [18-07-2022]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/edqm-initiatives-in-the-context-of-covid-19-vaccines-and-therapies>.
181. EDQM Annual Report. Estrasburgo: EDQM; 2020:3-79.
182. Questions and answers on OCABR: Council of Europe; 2022. [13-07-2022]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/questions-and-answers-on-ocabr#>.
183. 2021 Highlights EDQM Annual Report. Estrasburgo: Conselho da Europa; 2021.
184. Assessment report Comirnaty®. Amesterdão: EMA; 2021.
185. Assessment report COVID-19 Vaccine Moderna. Amesterdão: EMA; 2021.
186. Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Amesterdão: EMA; 2021.
187. Assessment report COVID-19 Vaccine Janssen. Amesterdão: EMA; 2021.
188. CHMP assessment report Nuvaxovid®. Amesterdão: EMA; 2022.
189. Assessment report COVID-19 Vaccine Valneva. Amesterdão: EMA; 2022.
190. Terapêuticas farmacológicas disponíveis para a COVID-19: INFARMED, I.P.; [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19>.
191. Martinez M. Efficacy of repurposed antiviral drugs: Lessons from COVID-19. Drug Disc Today. 2022;27(7):1954-60.
192. EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19: EMA; 2021 [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>.
193. EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>.
194. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation: EMA; 2020. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.
195. COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid: EMA; 2022. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>.
196. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld: EMA; 2022. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld>.
197. COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-mono-clonal-antibody-medicines>.
198. COVID-19: EMA recommends authorisation of antibody medicine Xevudy: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-antibody-medicine-xevudy>.
199. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation: EMA; 2020. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>.
200. EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em:

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>.

201. EMA receives application for marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir) for treating patients with COVID 19: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-marketing-authorisation-lagevrio-molnupiravir-treating-patients-covid-19>.
202. EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19: EMA; 2021. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>.
203. EMA reviewing data on sabizabulin for COVID-19: EMA; 2022. [10-08-2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-sabizabulin-covid-19>.
204. COVID-19: Legal Considerations for Bringing a New Vaccine to Market. Congressional Research Service; 2020.
205. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics; 2014.
206. Fast Track: FDA; 2018. [11-08-2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>.

ANEXOS

ANEXO 1: Fluxograma do procedimento centralizado. Adaptado de ⁽⁸⁸⁾.

| DIA | AÇÃO |
|-----------------------|--|
| 1 | Início do procedimento |
| 80 | O Relator e co-relator elaboram um relatório de avaliação e entregam aos membros do CHMP e EMA. A Agência envia ao titular o relatório, esclarecendo que a avaliação só define as suas conclusões prévias, e que é enviada apenas para informação, não representando ainda a posição do CHMP. |
| 100 | Relator, co-relator, outros membros do CHMP e a EMA recebem comentários de membros do CHMP. |
| 115 | Receção de lista provisória de questões do Relator e co-relator. |
| 120 | O CHMP aprova a lista de questões assim como as conclusões gerais e análise da informação científica a ser enviada pelo titular, à EMA. Paragem da contagem do tempo do procedimento, designado como “ <i>clock stop</i> ”. O mais tardar até 120 dias, o CHMP pode pedir inspeções, caso seja necessário. |
| 121 | Submissão das respostas, incluindo o RCM, o folheto informativo e a rotulagem em inglês. Reinicia-se a contagem do tempo do procedimento. |
| 150 | Relatório de avaliação de resposta (conjunta) do relator e co-relator recebido pelos membros do CHMP e pela EMA. A EMA envia o relatório de avaliação conjunto ao requerente, deixando claro que apenas apresenta as suas conclusões preliminares e ainda não representa a posição do CHMP. |
| 170 | Prazo final para que os comentários dos membros do CHMP sejam enviados ao relator e co-relator, EMA e restantes membros. |
| 180 | Discussão e decisão do CHMP sobre a necessidade de adoção de uma lista de “questões pendentes” e/ou uma explicação oral do requerente. Se a explicação oral for necessária, ocorre paragem do tempo, de forma a permitir ao requerente preparar a explicação oral. Apresentação do relatório final da inspeção à Agência, relator e co-relator pela equipa de inspeção. |
| 181 | Reinicia-se o relógio e procede-se a explicação oral (se necessário) |
| 181 até 210 | Rascunho final do RCM, FI e rotulagem, em inglês, enviado pelo titular ao relator, co-relator, EMA e membros do CHMP. |
| Até ao dia 210 | Adoção da opinião do CHMP e relatório de avaliação. |
| Até ao dia 215 | O titular envia à EMA o RCM, FI e rotulagem, em mais de 20 línguas. Os EM deverão analisar estas traduções. |
| Até ao dia 232 | Após receber os comentários dos EM o requerente deverá enviar à EMA as traduções finais. |
| Dia 237 | Envio da opinião ao requerente, à CE e a todos os membros do Comité. |
| Até dia 261 | Elaboração da Decisão da CE. |
| Até dia 277 | Elaboração do EPAR juntamente com o Relator/(CO)Relator, CHMP e titular. Decisão da CE tem uma duração total de 67 dias. Decisão final da CE até ao dia 277. |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ANEXO 2: Fluxograma do procedimento de reconhecimento mútuo. Adaptado de ⁽⁹²⁾.

| DIA | AÇÃO |
|---|---|
| Aproximadamente 90 dias antes da submissão | Requerente solicita que o EMR atualize o relatório de avaliação. Atribuição de um número ao Procedimento. |
| Aproximadamente 14 dias antes da submissão | O titular de AIM deverá submeter aos EME, o novo pedido de AIM. O EMR envia o relatório de avaliação, RCM, folheto informativo e rotulagem aos EME. Validação do pedido nos EME. |
| 0 | EMR inicia o procedimento. |
| 90 | EME notifica o EMR e o requerente do seu parecer final e, no caso de este ser negativo notifica também o Comité. Caso os EME cheguem a um acordo, o EMR encerra o procedimento. Se os EME não chegarem a acordo, os pontos de discordância são apresentados ao CMDh através do EMR, no prazo de 7 dias, após o dia 90º. |
| 150 | Para os procedimentos referenciados ao CMDh: - Se a intervenção do CMDh terminar com um acordo, o EMR finaliza o procedimento; - Se o acordo não for feito dentro do CMDh, o EMR reporta o CHMP, para arbitragem. O CHMP terá 60 dias para deliberar sobre o assunto e emitir um parecer fundamentado. |
| 5 dias antes do término do procedimento | O titular envia as traduções nacionais do RCM, folheto informativo e rotulagem para o EMR e EME. |
| 30 dias antes do término do procedimento | A implementação de AIM nacionais nos EME está sujeita à aceitação de traduções aceitáveis. EM devem implementar a decisão no prazo de 30 dias após a notificação. |

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

ANEXO 3: Fluxograma do procedimento descentralizado. Adaptado de ⁽⁹²⁾.

| DIA | AÇÃO |
|--|---|
| Antes do dia -14 | Requerente solicita que o EMR elabore ou atualize o relatório de avaliação. Atribuição de um número ao procedimento. O requerente discute a proposta de submissão de um novo pedido de AIM com o EMR. |
| Dia -14 | Submissão do dossiê ao EMR e EME. Validação do pedido. |
| 0 (1ª Etapa de avaliação) | EMR inicia o procedimento. |
| 70 | O EMR envia o relatório de avaliação, RCM, folheto informativo e rotulagem aos EME. |
| Até ao dia 100 | EME enviam os seus comentários EMR. |
| Até ao dia 105 | Esclarecimento entre EMR, EME e o requerente. Se não chegarem a acordo, o EMR pára o relógio para que o requerente complete o dossier e responda às perguntas elaboradas. |
| Período de pausa “clock-off” | O requerente de AIM envia o documento de resposta final para o EMR e EME dentro de um período de 3 meses. |
| 106 | O documento de resposta é aprovado e o procedimento é reiniciado. |
| 120 | O EMR encerra o procedimento se houver consenso. Segue para a etapa nacional (30 dias). |
| DIA 0 (120) - 2ª etapa de avaliação | Se não houver consenso, o EMR envia proposta do relatório de avaliação, RCM, folheto informativo e rotulagem para os EME. |
| DIA 25 (145) | Os EME enviam os comentários finais para o EMR. |
| DIA 30 (150) | O EMR encerra o procedimento se houver consenso. Segue para a etapa nacional (30 dias). |
| DIA 60 (Até ao Dia 180) | Se não houver consenso, o EMR esclarece questões pendentes com o requerente e pode preparar um pequeno relatório para discussão no CMDh. |
| DIA 90 (210) | Encerramento do procedimento com aprovação do relatório de avaliação, RCM, folheto informativo e rotulagem, ou, encaminhamento para o CMDh. Segue para a etapa nacional (30 dias). |
| DIA 210 | Se não houver consenso até ao dia 210, os pontos em que existe desacordo serão debatidos no CMDh. |
| DIA 270 | Encaminhamento para procedimento de arbitragem pelo CHMP caso o acordo entre os EM no que diz respeito à divergência de opiniões, não tenha sido alcançado nas reuniões do CMDh, no prazo de 60 dias. |
| 300 (etapa nacional) | Concessão da AIM a nível nacional, EMR e EME caso seja necessário ou não o encaminhamento para o CMDh, sem necessidade de processo de arbitragem pelo CHMP. |

ANEXO 4: Informações que deverão constar no pedido de AIM. Adaptado de ⁽⁹⁵⁾.

Artigo 15.º

Requerimento

1 - A autorização é concedida a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, I.P., do qual conste:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede, num EM, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, exceto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra EM;
- c) Nome proposto para o medicamento;
- d) Número de volumes que constituem o processo.

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa:

- a) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias ativas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;
- b) Indicações terapêuticas, contraindicações e RAM;
- c) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- d) Fundamentos que justifiquem a adoção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
- e) Uma ou mais reproduções do projeto de RCM, do acondicionamento primário e secundário, e do folheto informativo, com as menções previstas no presente Decreto-Lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;
- f) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respetivo país;

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do processo de fabrico;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- i) Resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- j) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de RAM e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
- l) Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;
- m) Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da Comunidade Europeia respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;
- n) Cópia das AIM do medicamento noutros EM, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação;
- o) Cópia das AIM do medicamento em países terceiros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação;
- p) Indicação dos EM em que tenha sido apresentado o pedido de AIM para o medicamento em questão, incluindo cópias dos RCM e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados;
- q) Quando aplicável, cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, nos termos previstos no Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, acompanhado de uma cópia do parecer da Agência;
- r) Indicação dos elementos em relação aos quais deve ser garantida a confidencialidade, após a eventual concessão da autorização, acompanhada da respetiva fundamentação, em cada caso;
- s) Versão não confidencial dos documentos abrangidos pelo disposto na alínea anterior;
- t) Comprovativo de pagamento da taxa devida;
- u) Outros elementos e informações exigidos no anexo I.

Aspetos Regulamentares da Autorização de Introdução no Mercado dos Medicamentos Utilizados no Tratamento e Prevenção da COVID-19

3 - O pedido é acompanhado de todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de serem favoráveis ao requerente e de todos os elementos respeitantes a qualquer teste ou ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico do medicamento, ainda que incompleto ou interrompido.

4 - Mediante justificação, o requerente pode solicitar o diferimento da apresentação dos resultados das avaliações referidas na alínea e) ou de resultados de ensaios previstos na alínea i), ambos do n.º 2, sendo a data da apresentação definida, sempre que aplicável, pelo INFARMED, I.P.

5 - Os documentos e informações relativos ao disposto nas alíneas h) e i) do n.º 2 são acompanhados de resumos pormenorizados, elaborados em conformidade com o disposto no Anexo I, e assinados por peritos que possuam as habilitações técnicas e profissionais necessárias, as quais devem constar de um breve currículo, que acompanha os resumos.

6 - Os documentos previstos na segunda parte das alíneas n) e o) do n.º 2 são apresentados em versão oficial, acompanhados de tradução oficial para a língua portuguesa, salvo quando esta seja expressamente dispensada pelo INFARMED, I.P.

7 - A designação de um representante local não exime o requerente das responsabilidades que para este resultam do presente Decreto-Lei.