

Introduzir os tratamentos para a DH no mercado: O papel da supervisão regulamentar

Levar os medicamentos da bancada do laboratório para as prateleiras das farmácias não é fácil. Neste artigo, discutimos o papel que a supervisão regulamentar desempenha nos ensaios clínicos e na aprovação de medicamentos para a doença de Huntington.



Escrito por [Dr Rachel Harding](#) 13 de Dezembro de 2024

Editado por [Dr Sarah Hernandez](#) Traduzido por [Madalena Esteves](#)
Publicado originalmente a 21 de Outubro de 2024

Recentemente, tem havido muita agitação no espaço da doença de Huntington (DH) com várias actualizações de empresas que estão a testar muitos medicamentos diferentes na clínica. À medida que estes medicamentos se aproximam do pedido de aprovação por parte das entidades reguladoras, isto tem levantado algumas questões. Porque é que alguns ensaios são realizados em determinados países e não noutros? Que importância tem o facto de uma empresa se candidatar às entidades reguladoras europeias ou americanas? Como é que um medicamento passa realmente de ser testado num laboratório para ser aprovado para venda nas prateleiras das farmácias? Falámos com Cristina Sampaio, médica, Diretora Médica da Fundação CHDI e ex-membro de longa data do CHMP, um comité que avalia os pedidos de aprovação de novos medicamentos à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para serem vendidos na União Europeia (UE). Aqui, entramos nos pormenores da regulamentação dos medicamentos e encontramos algumas respostas a estas importantes questões.

Colocar um medicamento no mercado

Depois de uma empresa ter estado ocupada no laboratório e ter trabalhado com diferentes modelos animais para testar o seu medicamento, o passo seguinte é começar a testar o seu medicamento em pessoas, em ensaios clínicos. Os ensaios clínicos são normalmente divididos em Fases 1, 2 e 3. À medida que um medicamento progride nestas fases, é administrado a mais participantes durante períodos de tempo mais longos. Cada fase procura responder a diferentes questões sobre o medicamento que está a ser testado: A Fase 1 procura determinar que dose do medicamento é segura para as pessoas; a Fase 2 tem como objetivo determinar se o medicamento está a funcionar e a fazer o que foi concebido para fazer, continuando a monitorizar a segurança; e a Fase 3 procura confirmar

o efeito do medicamento, geralmente num grupo maior e mais diversificado de pessoas, normalmente durante um período de tempo mais longo, e procurando possíveis efeitos secundários.



A FDA é uma entidade autónoma, com controlo total sobre a aprovação de medicamentos nos EUA, através de um processo muito normalizado.

Se um medicamento passar com êxito por todas as fases do processo de ensaio clínico, a empresa que está na origem do medicamento solicitará a aprovação das autoridades reguladoras, o que lhe permitirá comercializar e vender o seu medicamento. Este é o resultado ideal para as empresas, doentes e outras partes interessadas, pois significa que temos um arsenal maior de medicamentos para tratar diferentes doenças e condições. No caso da DH, esperamos ter em breve o primeiro medicamento modificador da doença aprovado pela agência - que ideia!

Reguladores - ditando as regras sobre ensaios clínicos e aprovações de medicamentos

Testar novos medicamentos em ensaios clínicos é, no entanto, uma atividade muito arriscada. Os cientistas fazem tudo o que podem para garantir que os novos medicamentos que ajudam a desenvolver são seguros, eficazes e podem parar, abrandar ou aliviar os sintomas de doenças em seres humanos, com base em experiências que fazem em modelos celulares e animais no laboratório. No entanto, existe sempre o risco de as coisas não correrem tão bem como todos esperavam quando o medicamento é administrado pela primeira vez às pessoas, com resultados potencialmente muito maus ou decepcionantes, um cenário com o qual a comunidade da DH está, infelizmente, muito familiarizada.

Para trabalhar no melhor interesse dos grupos de doentes, é importante que todos os aspectos deste processo sejam cuidadosamente examinados e supervisionados por um painel independente de peritos, desde as primeiras pessoas a quem é administrado um medicamento, até à aprovação final para que o medicamento possa ser disponibilizado.

Este é um dos papéis que os reguladores desempenham, ajudando a levar os medicamentos da bancada do laboratório para as pessoas que mais precisam deles, as comunidades de doentes.

A maioria dos países tem agências reguladoras de medicamentos, embora o âmbito, a estrutura e as responsabilidades dessas agências variem muito. As entidades reguladoras são responsáveis por garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos, dos dispositivos médicos e, nalguns casos, de outros produtos relacionados com a saúde. Todas estas agências reguladoras servem diferentes populações com diferentes interesses e necessidades, operando no âmbito de diferentes sistemas de saúde.

Reguladores na Europa e nos EUA

Provavelmente já está familiarizado com algumas destas entidades reguladoras - a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na UE, que é a agência central para a aprovação e monitorização de medicamentos nos 27 estados membros da UE; e a Food and Drug Administration (FDA), que é responsável pela regulação de medicamentos, dispositivos médicos e segurança alimentar, mas é uma agência federal que representa os cidadãos de um único país, embora grande, os EUA.

Uma vez que a FDA e a EMA são atualmente os dois grandes intervenientes no avanço dos medicamentos de DH para o mercado, serão eles o foco deste artigo. A FDA e a EMA são também duas das agências reguladoras mais importantes do mundo, devido à sua influência global, competência científica e elevados padrões de avaliação e aprovação de medicamentos. Isto torna-as actores fundamentais para garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos produtos farmacêuticos e médicos no panorama global do desenvolvimento de medicamentos.

No entanto, é importante notar que existem muitos mais reguladores para além dos que regem os EUA e a UE. Estas incluem a Health Canada (sem pontos por adivinhar onde operam!), a National Medical Products Administration (NMPA) na China, a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) no Japão e a Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) na Índia.

A FDA é uma autoridade de ponta a ponta em matéria de testes e regulamentação de medicamentos nos EUA

«Os reguladores ajudam a levar os medicamentos da bancada do laboratório para as pessoas que mais precisam deles, as comunidades de doentes.»

A FDA é uma entidade autónoma, com controlo total sobre as aprovações de medicamentos nos EUA num processo muito estandardizado. As empresas que desenvolvem o medicamento começam por apresentar um pedido de autorização para um novo medicamento experimental (IND) quando pretendem iniciar ensaios clínicos. Em seguida, a FDA analisa este enorme dossier de informação que compõe esse pedido, detalhando todos os dados pré-clínicos (experiências em células e modelos animais) que a empresa trabalhou para reunir, e aprova-o para que a empresa possa iniciar ensaios clínicos e começar a testar o seu medicamento em pessoas, ou não o faz e as coisas ficam paradas.

A empresa pode continuar a interagir com a FDA conforme necessário e a procurar aconselhamento à medida que o desenvolvimento do medicamento avança através dos ensaios de Fase 1 e Fase 2. Depois, no final dos ensaios de Fase 2, todas as empresas têm de se reunir com a FDA e discutir os planos para o ensaio de Fase 3. Em conjunto, isto significa que a FDA tem uma série de interações muito prescritivas com cada empresa à medida que estas progridem na cadeia de desenvolvimento de medicamentos. Uma vez que a FDA tem estado a par de todo este processo, deve ter a história completa de cada medicamento.

Após a conclusão do ensaio de Fase 3, é frequente aconselharem as empresas em privado sobre as suas potenciais hipóteses de sucesso se apresentarem um pedido de autorização de introdução no mercado de um novo medicamento (NDA), a aprovação final necessária para introduzir o medicamento no mercado. Isto não significa que, se uma empresa apresentar um NDA, este será definitivamente aprovado, mas sim o contrário; se a FDA sugerir que uma empresa NÃO apresente um pedido de aprovação porque os dados relativos ao seu medicamento são demasiado fracos, a empresa seguirá geralmente este conselho.

O sistema regulamentar da UE funciona para servir todos os seus estados-membros

Em contraste com o sistema dos EUA, o sistema da UE tem vários níveis de organização, um reflexo do facto de funcionar para representar tantos países diferentes. A EMA em si não é o regulador dos ensaios clínicos na UE; isto é controlado por cada um dos estados-membros. Isto significa que é perfeitamente possível, embora geralmente desaconselhável, que a primeira vez que uma empresa farmacêutica interaja com a EMA seja quando inicia o processo para obter a aprovação do seu medicamento.

No entanto, a EMA oferece aconselhamento científico às empresas, para apoiar o desenvolvimento de novos medicamentos. O aconselhamento científico pode ser utilizado para verificar, junto de um organismo independente, se a empresa escolheu os parâmetros de avaliação (o que tenciona medir e comparar no ensaio) ou a população que tenciona testar, e se tudo isto faz sentido. Este serviço ajuda as empresas a fazer um melhor trabalho na conceção e execução dos seus estudos pré-clínicos e clínicos. Isto pode ajudar

a garantir que cumprem os critérios regulamentares antes de submeterem o seu medicamento à aprovação, a reduzir o risco de fracasso e a simplificar o processo de desenvolvimento do medicamento.

Uma vez concluídos os ensaios clínicos, no sistema da UE, as empresas preparam um dossier com todo o tipo de informações sobre o medicamento que estão a testar para apresentar às entidades reguladoras. Trata-se de uma enorme tarefa administrativa e de muito trabalho para as empresas, que pode demorar muito tempo - até 12 ou 14 meses! De facto, as grandes empresas farmacêuticas, como a Pfizer e a Novartis, têm equipas dedicadas, cuja única função é preparar pedidos como este. Perguntámos à Cristina qual o significado deste passo no processo de aprovação de medicamentos e o que poderia indicar sobre a probabilidade de um medicamento ser aprovado. Esclareceu que a apresentação deste pacote tem pouco a ver com o mérito do pedido e que se trata de um marco administrativo no calendário de aprovação de medicamentos.

A aprovação da EMA é dirigida por um comité de peritos

A EMA também difere da FDA porque não detém o poder de decisão sobre a aprovação de um medicamento. Em vez disso, a aprovação vem de outro organismo, a Comissão Europeia (CE). A ligação entre a EMA e a CE é feita pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), composto por um representante de cada Estado-Membro e por peritos nos domínios científicos relevantes para o pedido. O CHMP analisa todos os materiais fornecidos no dossier apresentado à EMA pelas empresas farmacêuticas e dá um parecer à CE sobre se o medicamento deve ser aprovado. Mas é a CE que toma a decisão final sobre a concessão ou não de uma licença para um determinado medicamento.

Trata-se de um processo complexo, cuja compreensão não é facilitada por todos os acrónimos! Cristina fez parte do CHMP durante 13 anos e é uma especialista em aprovação de medicamentos na UE. Diz-nos que, enquanto na FDA apenas uma pessoa é responsável pelas aprovações, no sistema da UE existe uma rede vasta e complexa de pessoas que garantem que os interesses colectivos de todos os cidadãos da UE são tidos em conta e representados no processo.



Assim que os ensaios clínicos identificarem medicamentos que funcionem para a DH, queremos que estes sejam aprovados o mais rapidamente possível.

Apesar desta diversidade de perspectivas, o CHMP procura assegurar um consenso de opiniões na sua recomendação e faz o seu melhor para evitar uma votação dividida, o que poderia abrir a porta a que as empresas candidatas explorassem a situação. Na prática, isto pode significar que o CHMP pode fazer uma recomendação de aprovação, mas com ressalvas, para garantir que se chega a um consenso. Estas advertências podem dizer respeito a estratégias de dosagem permitidas ou a quem pode receber o medicamento. Por exemplo, um medicamento para o cancro da mama pode ser aprovado, mas apenas para os doentes com uma determinada mutação genética, em vez de para todos os doentes com cancro da mama.

Todos os medicamentos seguem o mesmo processo de aprovação?

Muitas vezes, este não é o fim do processo e considera-se que existe uma Fase 4 dos ensaios clínicos, uma vez que os medicamentos são monitorizados quanto ao seu efeito após a aprovação. O objetivo é garantir que, em populações muito maiores e durante períodos de tempo mais longos, possam ser identificados e avaliados os efeitos secundários ou outras ocorrências que não foram detectados no decurso do período normal dos ensaios clínicos.

Por vezes, se as necessidades dos grupos de doentes forem extremas e ainda não existirem medicamentos disponíveis, os medicamentos podem ser aprovados mesmo antes de um ensaio de Fase 3. Foi o caso de um medicamento da PTC Therapeutics para a distrofia muscular de Duchenne (DMD), o Translarna (ataluren), que foi aprovado condicionalmente pelos reguladores da UE em 2014. Apesar de o ensaio de Fase 2 não ter atingido o seu objetivo primário, quando a empresa analisou os dados, parecia haver um efeito algo promissor num subgrupo de participantes no ensaio.

O Translarna foi aprovado pela EMA na condição de que dados adicionais de um ensaio de Fase 3 confirmassem que o medicamento funcionava efetivamente no subgrupo que a PTC tinha identificado. Infelizmente, este ensaio de Fase 3 também não atingiu o seu objetivo primário. O pedido de aprovação à FDA foi recusado e a EMA recomendou que o medicamento fosse retirado do mercado. A EMA concluiu que o Translarna não melhorou suficientemente a capacidade de marcha dos doentes, o que resultou na não renovação da sua autorização de comercialização na UE. Esta decisão foi mantida apesar dos recursos apresentados pela PTC e por grupos de defesa dos doentes. A PTC continua a tentar obter a aprovação da FDA, mas a inconsistência dos resultados dos ensaios clínicos continua a ser um desafio para a sua aprovação.

Este exemplo demonstra que, mesmo após a aprovação da agência, não é o fim do caminho na regulamentação dos medicamentos. No entanto, é improvável que as empresas com

dados de ensaios clínicos robustos se deparem com um vai-e-vem tão turbulento com os reguladores para a aprovação do seu medicamento como neste caso, especialmente se forem apoiadas por dados positivos de um ensaio de Fase 3 que mostre que os objectivos foram atingidos.

Porque é que a EMA e a FDA podem tomar decisões diferentes?

Em geral, a EMA tende a ser mais restrita nas suas aprovações, em comparação com a FDA. De facto, existe uma divisão crescente de medicamentos aprovados e disponíveis nos EUA que não são aprovados na UE. Mas nem todas estas diferenças nas aprovações são benéficas para os cidadãos dos EUA.

Por exemplo, o medicamento para a doença de Alzheimer, Aducanumab, foi inicialmente aprovado pela FDA em 2021 ao abrigo da via de aprovação acelerada. No entanto, a sua aprovação gerou uma controvérsia significativa em relação à sua eficácia, uma vez que os ensaios clínicos não forneceram provas claras de um benefício clínico. Isto levou a que a empresa retirasse o medicamento em 2022, uma vez que já não era comercialmente viável - o medicamento tinha um preço elevado e muito poucos médicos o estavam a prescrever. Após a retirada do medicamento, o Aducanumab tornou-se um exemplo notável das complexidades e dos desafios envolvidos na aprovação de medicamentos, em especial para doenças como a doença de Alzheimer, em que as opções de tratamento são muito limitadas.

Estes reveses são indescritivelmente decepcionantes para as famílias dos doentes. A montanha-russa de esperança para aqueles que lutam contra doenças como a DMD, a doença de Alzheimer e, certamente, a DH está a ficar suficientemente desgastada sem as aprovações regulamentares e a retirada de medicamentos que estas famílias esperam que modifiquem o curso da sua doença. A esperança, a energia e o risco associados ao avanço destes medicamentos ineficazes poderiam ter sido mais bem empregues com testes clínicos adicionais para garantir que os parâmetros são cumpridos, evitando assim a retirada de tais medicamentos pela agência.

«É improvável que as empresas com dados de ensaios clínicos robustos se deparem com um vai-e-vem turbulento com os reguladores para a aprovação do seu medicamento »

Porque é que os ensaios são realizados em alguns países e não noutros?

As pessoas de famílias com DH já procuraram, sem dúvida, ensaios clínicos para os quais podem ser elegíveis, apenas para se depararem com a desilusão de que esses ensaios não estão a decorrer no seu país. Embora seja certamente desanimador na altura, a decisão de

restringir os ensaios a determinados países pode, na verdade, ajudar a que os medicamentos avancem mais rapidamente, esperemos que para benefício das pessoas com DH em todo o mundo.

Ouvimos recentemente notícias positivas do ensaio de Fase 1 da Skyhawk Therapeutics, que está a realizar o seu ensaio na Austrália. A decisão de o fazer é provavelmente uma questão de custos. Os custos dos cuidados de saúde na Austrália são muito baixos em comparação com os dos EUA. Assim, as empresas que testam medicamentos na Austrália pagam menos honorários a médicos e hospitais, tornando os ensaios uma fração do custo. Embora algumas empresas farmacêuticas sejam organizações extremamente ricas, as empresas mais pequenas e as empresas em start-up têm muitas vezes pouco dinheiro. Gastar menos dinheiro para realizar um ensaio pode aumentar as suas hipóteses de sobrevivência, ajudando-as a avançar mais rapidamente com o seu medicamento e a convencer mais investidores a contribuir para manter o programa em funcionamento.

Na Europa, alguns países têm uma análise mais rápida ou mais lenta das submissões regulamentares. Alguns países, como a Polónia, a Alemanha ou a Hungria, têm processos de revisão notoriamente rápidos. Isto permite-lhes atrair diferentes empresas para o seu país para a realização de ensaios clínicos. Outros países, como a França, podem ser desafiantes para empresas sediadas em países estrangeiros realizarem ensaios clínicos, o que faz com que seja mais comum ver ensaios realizados nesse país por empresas francesas.

Uma empresa terá em conta os custos do ensaio e a rapidez da aprovação regulamentar quando decidir onde realizar o seu ensaio. No entanto, em última análise, estas decisões devem ajudar um medicamento a falhar mais rapidamente ou a ser aprovado mais cedo. Embora não queiramos que os medicamentos que estão a ser testados para a DH falhem, se vão falhar, queremos que isso aconteça o mais rapidamente possível. Quanto mais cedo soubermos que um medicamento não funciona, mais cedo podemos avançar para algo que funcione. E assim que chegarmos aos medicamentos que funcionem, queremos que estes avancem para a aprovação regulamentar o mais rapidamente possível.

No nosso caminho para o triunfo

Gostaríamos de estender os nossos sinceros agradecimentos à Cristina por ter partilhado a sua experiência connosco e por ter falado sobre todos estes processos complicados e considerações para a aprovação de medicamentos, para que pudéssemos elaborar este artigo. Estamos gratos por termos especialistas como a Cristina que dedicam o seu tempo e energia a ajudar a comunidade da DH. De um modo geral, o processo de desenvolvimento de medicamentos não é fácil. E com razão! É um negócio arriscado e queremos ter a certeza que os medicamentos são eficazes, fazendo o que se pretende com poucos ou nenhuns efeitos secundários, antes de serem distribuídos às massas.

Neste momento, a investigação sobre a DH está a atravessar uma fase empolgante - existem inúmeras empresas a trabalhar em medicamentos para a DH, muitas empresas estão a testar os seus medicamentos para a DH em ensaios clínicos e algumas estão na fase de pedido de aprovação regulamentar. À medida que mais medicamentos chegam a esta fase, nós, no HDBuzz, queremos certificar-nos de que as famílias com DH compreendem esse processo, o que significa cada uma das fases e etapas da aprovação e onde podemos ver retrocessos e, esperemos que em breve, triunfos.

O futuro reserva, sem dúvida, a aprovação regulamentar de medicamentos que modificam a DH. Enquanto fazemos essa viagem, o HDBuzz estará aqui para o ajudar a compreender os passos ao longo do caminho para levar esses medicamentos da bancada do laboratório para as prateleiras das farmácias.

Os autores não têm qualquer conflito de interesse a declarar [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

Food and Drug Administration A autoridade reguladora governamental responsável por aprovar novos fármacos nos EUA

Ensaio clínico Experiências, planeadas com todos os cuidados, que são desenhadas de forma a responder a questões específicas sobre como um fármaco afeta seres humanos.

eficácia Uma medida que avalia se o tratamento funciona ou não

© HDBuzz 2011-2025. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilhual 3.0 Não Adaptada .

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite hdbuzz.net

Criado a 31 de Março de 2025— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/384>