

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Quadro de intervenção das Nações Unidas na
harmonização regulamentar**

O caso do medicamento

Joana Margarida Cruz Vieira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Quadro de intervenção das Nações Unidas na harmonização regulamentar

O caso do medicamento

Joana Margarida Cruz Vieira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professor Catedrático, Doutor Rogério Paulo Pinto de
Sá Gaspar**

2020

Resumo

O desenvolvimento de normas, *guidelines*, padrões éticos e científicos que promovam a garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos é uma das principais responsabilidades da Organização Mundial de Saúde. Estes documentos são emitidos através dos relatórios dos departamentos e comités desta organização, sob a forma de *Technical Report Series*, e incluem *guidelines* sobre a pré-qualificação dos medicamentos, sobre os procedimentos de obtenção da Autorização de Introdução no Mercado, sobre o Controlo de Qualidade dos laboratórios, sobre Ensaio clínicos, Boas Práticas de Distribuição (*Good Distribution Practices - GDP*) e, ainda, sobre Boas Práticas de Fabrico (*Good Manufacturing Practices – GMP*). Mesmo que os requisitos implementados nas diversas regiões globais não sejam comuns e provenham de edições diferentes das GMP, a partilha de informações entre os Estados-membros, através da Organização Mundial de Saúde, acaba por facilitar a circulação dos medicamentos e, conseqüentemente, o acesso à inovação.

A Organização Mundial de Saúde tem ainda um papel de observador em iniciativas externas de uniformização da área regulamentar, como a Convenção Internacional de Harmonização (ICH), tendo influência nas alterações regionais realizadas em algumas das normas que daí originam. No entanto, são vários os países que, ainda que pertencentes a determinadas regiões, não fazem parte dessas iniciativas de harmonização, pelo que compete à Organização Mundial de Saúde recolher e analisar dados, de modo a obter informação sobre quais as principais lacunas nos seus sistemas regulamentares. A *Global Benchmarking Tool* é a ferramenta utilizada pela Organização Mundial de Saúde para realizar essa avaliação.

Ao nível da Saúde Pública, a Organização Mundial de Saúde tem-se focado no controlo das resistências antimicrobianas, no combate a doenças infecciosas e na publicação de uma lista com os principais medicamentos necessários para satisfazer as necessidades de grande parte da população. Atualmente, o seu principal foco de atuação é a resposta à pandemia de COVID-19. A coordenação a nível regulamentar permite cimentar os processos de pré-qualificação, distribuição e produção dos medicamentos, o que por sua vez permite ajudar a combater a contrafação e a circulação de medicamentos abaixo dos padrões de qualidade exigidos, que representam uma ameaça para a Saúde Pública.

Palavras-chave: Harmonização, qualificação, *guidelines*, padrões, autoridades

Abstract

The development of recommendations, guidelines, ethic and scientific standards that promote the assurance of quality, safety and efficacy of medicines worldwide is one of the main responsibilities of the World Health Organization. These documents are published through the reports from the World Health Organization's committees and programmes, as Technical Report Series, and include guidelines about medicines and pharmaceutical products prequalification, procedures to accelerate marketing authorization, laboratory and research institutes quality control, standards and norms for clinical trials, Good Distribution Practices (GDP) and Good Manufacturing Practices (GMP). Even though these requirements may not be exactly the same in specific regions, and different editions of GMP being implemented amongst them, sharing information between the Member States, through the World Health Organization, facilitates medicines circulation and, on consequence, access to health care innovation.

Aside from its own committees, the World Health Organization has an observer position in some regulatory harmonization initiatives, such as the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, having influence on some changes that are made to the subsequent recommendations. However, there are many countries which, although being a part of a specific region, do not belong to its regulamentar uniformization initiative. In these cases, World Health Organization has a main role in collecting and analyzing data, to obtain information about the difficulties and problems of these countries regulatory systems. The Global Benchmarking Tool has been used to pursue these evaluation.

Within a Public Health perspective, the World Health Organization has been focusing on controlling antibiotics resistance, fighting falsified and substandard pharmaceutical products and publishing a list with the essential drugs to satisfy the need of the majority of the population. Nowadays, it has also been focusing on giving response to the COVID-19 pandemic. Regulatory cooperation provides the opportunity to solidify the processes of prequalification, distribution and production of medicines. This leads to help the fight against falsified and substandard drugs, which are a threat to Public Health.

Keywords: Harmonization, qualification, guidelines, standards, authorities

Agradecimentos

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, pelo que não poderia deixar de agradecer a esta instituição por todas as oportunidades que me deu ao longo dos cinco anos mais desafiantes da minha vida e por tudo o que me foi permitido viver aqui.

Agradeço ao Doutor Rogério Sá Gaspar, Professor Catedrático na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por todos os conhecimentos que me transmitiu, sempre de forma inspiradora, pela exigência de rigor e brio, por trazer este tema à discussão no seio da nossa faculdade e por toda a ajuda ao longo deste trabalho, sem a qual não teria sido possível a sua conclusão.

À LisbonPH – Júnior Empresa da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, deixo também o meu sincero agradecimento por me ter dado a oportunidade de crescer, de contactar com projetos inovadores e de desenvolver valências que levo comigo para a vida profissional.

À Tuna A Feminina, agradeço por representar os momentos de descontração que me permitiram manter o equilíbrio durante o curso e o espírito académico que enriqueceu todo o meu percurso.

Não poderia deixar de agradecer aos meus pais, Joaquim e Manuela, e a toda a minha família, pelo apoio incondicional e motivação ao longo destes 5 anos. Qualquer conquista alcançada até aqui e daqui em diante deve-se, sobretudo, a eles.

Ao meu irmão, João, agradeço pela ajuda incansável na elaboração desta monografia e em todas as outras circunstâncias, pelos conselhos e proteção incondicional e por ser o exemplo que sempre quis seguir.

Ao André, agradeço o companheirismo, o apoio, as palavras de ânimo e de calma nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos “resistentes” – Ângela, Inês, Joana, João, Mafalda, Madalena e Maria, obrigada por estarem presentes em todos os momentos de fragilidade e nas celebrações destes cinco anos. À Débora e à Francisca, agradeço por terem acompanhado de perto o desenvolvimento deste trabalho. À Catarina Gomez, à Carolina e aos amigos de sempre, o meu muito obrigada por terem vivido tudo isto comigo.

Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

API – Substância Ativa (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

CRE – Gabinete da OMS para a *Compliance*, Gestão de Risco e Ética (*The WHO Office of Compliance, Risk Management and Ethics*)

CND – Comissão de Narcóticos das Nações Unidas (*Commission on Narcotic and Drugs*)

ECDD – Comité de Especialistas em Dependência de Drogas e Medicamentos Psicotrópicos (*Expert Committee on Drug Dependence*)

EDQM – Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos (*European Directorate for the Quality of Medicines*)

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EQA – Avaliação Externa da Qualidade (*External Quality Assessment*)

EQAAS – Sistema de Avaliação Externa da Garantia de Qualidade (*External Quality Assurance Scheme*)

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – Boas Práticas de Fabrico (*Good Manufacturing Practices*)

ICDRA – Conferência Internacional das Autoridades Reguladoras do Medicamento (*International Conference for Drug Regulatory Authorities*)

ICH – Convenção Internacional de Harmonização (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)

ICRS – Substâncias Químicas de Referência Internacional (*International Chemical Reference Substances*)

NMRA – Autoridades Nacionais Reguladoras do Medicamento (*National Medicines Regulatory Authorities*)

OMS (WHO) – Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*)

PDG – Grupo de Discussão das Farmacopeias (*Pharmacopoeial Discussion Group*)

PIC – Convenção de Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Convention*)

PIC/S – Esquema de Cooperação na Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*)

PPWG – Grupo de Trabalho de Produtos Farmacêuticos (*Pharmaceutical Products Working Group*)

PQP – Programa de Pré-qualificação de Medicamentos (*Prequalification of Medicines Programme*)

UNODC - Gabinete da OMS contra Drogas e Crime (*United Nations Office on Drugs and Crime*)

Índice

1	Objetivos	12
2	Introdução.....	13
2.1	Organização das Nações Unidas	13
2.2	Estrutura e Organização da OMS	13
2.2.1	Breve história e contextualização atual	13
2.2.2	Constituição e documentos base	14
2.2.3	Localização e órgãos de governo	14
2.2.4	Centros de Colaboração da OMS na área do medicamento	15
2.2.5	Comités de Especialistas	16
2.3	Enquadramento da ONU com a harmonização regulamentar do medicamento	16
3	Normativos éticos para a investigação	19
3.1	Gabinete da OMS para <i>Compliance</i> , Gestão de Risco e Ética (CRE).....	19
4	Interação das estruturas da OMS na harmonização regulamentar	25
4.1	Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde.....	26
4.2	Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas.....	30
4.2.1	Criação e implementação de novas <i>guidelines</i>	32
4.3	Substâncias Químicas de Referência Internacional (ICRS).....	34
4.4	Programa de Avaliação Externa de Qualidade (EQA)	37
4.5	R&D <i>Blueprint</i>	38
5	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)</i>	40
5.1	<i>A Global Benchmarking Tool (GBT)</i>	44
6	Referenciais de Qualidade do Medicamento.....	48
6.1	Referenciais de Qualidade do Medicamento pertencentes à OMS	48
6.1.1	Farmacopeia Internacional	48
6.1.2	Boas Práticas de Fabrico (GMP)	52
6.1.3	Programa da OMS para Pré-Qualificação de Medicamentos.....	54
6.2	Referenciais de Qualidade do Medicamento extra-OMS	55
6.2.1	PIC – Convenção de Inspeção Farmacêutica	55
6.2.2	PIC/S – Esquema de Cooperação na Inspeção Farmacêutica	56
6.2.3	Conselho Internacional de Harmonização.....	56
7	Intervenção da OMS nas iniciativas de harmonização regulamentar “região-específicas”.....	59
8	Plano de Intervenção das Nações Unidas nas Substâncias Psicotrópicas	63
9	Conclusões	65
10	Epílogo.....	67
	Referências Bibliográficas.....	69

Índice de Figuras

- Figura 1 Serviços prestados pelo CRE. Estes serviços estão disponíveis para aconselhamento ético do staff da OMS e de entidades externas enquanto estas se encontram a colaborar com a mesma. Adaptado de OMS. *WHO Ethics - Promoting compliance, risk management and ethics* [Internet]. 2019 (71)..... 19
- Figura 2 Adaptado de OMS. *Essential Medicines and Health Products - Safety and vigilance* [Internet]. 2019 (21). 25
- Figura 3 Criação de uma nova guideline. Adaptado de OMS, *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: How does it work?* 2014 (26)..... 32
- Figura 4 A abordagem de capacitação das NMRA é feita em 5 passos. Fonte: Adaptado de Khadem A, OMS. *WHO Regulatory Systems Strengthening Programme*. 2019 (40). 45
- Figura 5 Segundo dados de 8 de fevereiro de 2019, eram 100 os Estados-membros cujo sistema regulamentar se encontrava no nível mais baixo de maturidade. No ML 2, encontravam-se 44 Estados-membros da ONU. Os ML 3 e 4 incluíam um total de 50 países. Adaptado de Khadem A, OMS. *WHO Regulatory Systems Strengthening Programme*. 2019. 46
- Figura 6 - Organização atual das categorias de avaliação dos sistemas regulamentares englobadas na *Global Benchmarking Tool*. A componente desta estrutura que engloba as vacinas e medicamentos em geral é denominada de GBT, enquanto que a dos medicamentos derivados do plasma e do sangue humano é denominada GBT + blood. Adaptado de OMS., *WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems* (38). 47
- Figura 7 Evolução dos esforços de harmonização das especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos e dos seus requisitos de produção. Adaptado de OMS. *World Pharmacopoeias move towards increased global co-operation*, 2020 (46) 48
- Figura 8 O processo de pré-qualificação de medicamentos apresenta cinco fases distintas. Não pré-qualifica apenas os medicamentos, mas também as substâncias ativas e excipientes utilizados nas preparações farmacêuticas distribuídas e ainda os laboratórios de controlo de qualidade, através de um processo detalhado de avaliação dos produtos finais e dos processos de produção dos mesmos. Adaptado de OMS. *Prequalification of medicines by WHO* [Internet]. 2013 (52)..... 54
- Figura 9 A OMS acaba por ser a única organização a nível mundial que consegue estar em contacto com as diversas iniciativas de harmonização na área do medicamento em simultâneo, e criar diretrizes que têm em conta as diferentes necessidades mas que, ainda assim, são aptas ao reconhecimento de padrões e requisitos mínimos de qualidade reconhecidos entre diferentes regiões. A sua rede de peritos altamente especializados permite assim que a organização dê formações e capacite os países com sistemas regulamentares menos desenvolvidos e estruturados..... 66

1 Objetivos

As entidades governamentais e reguladoras dos diversos Estados-membros da Organização das Nações Unidas têm trabalhado no sentido de estreitar as relações de cooperação e fortalecer as estratégias para ultrapassar as barreiras que as diferenças regionais representam no setor.

Neste trabalho, será abordado o papel da Organização das Nações Unidas (ONU), através da Organização Mundial de Saúde (OMS) enquanto mediadora deste processo de harmonização. Pretende-se obter um panorama geral sobre a forma como esta harmonização tem vindo a acontecer e, sendo a Organização Mundial de Saúde uma entidade sem poder legislativo, de que forma são implementadas as diretrizes (*guidelines*) que a permitem alcançar.

Para tal, será feita uma revisão da estrutura da ONU e da OMS, salientando o papel do Gabinete da OMS para *Compliance*, Gestão de Risco e Ética para estabelecer princípios éticos na investigação de novos fármacos. Será mencionada a forma como a OMS utiliza programas, como o Programa da OMS para Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde, e comités, como o Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas, para facilitar a comunicação a nível global no âmbito da regulamentação das diversas etapas do ciclo de vida do medicamento, com o objetivo de compreender de que modo as deliberações dos peritos se traduzem em recomendações prontas para serem adotadas no contexto dos Estados-membros.

A *International Conference for Drug Regulatory Authorities* (ICDRA) será também referida para analisar qual a direção que os esforços de harmonização regulamentar têm vindo a seguir e quais as conclusões quanto aos próximos passos.

Pretende-se ainda explorar a forma como a OMS utiliza ferramentas como a Farmacopeia Internacional ou as Boas Práticas de Fabrico para estabelecer requisitos globais na produção de medicamentos e ainda, de que modo se interliga com outras estruturas ou conferências, como a PIC/S ou a ICH para melhorar a comunicação e facilitar o processo de entrosamento. Será ainda explicitada a relação da OMS com iniciativas de harmonização regulamentar região-específicas, como a ASEAN. Por fim, será abordado o plano de intervenção das Nações Unidas na regulamentação de substâncias psicotrópicas.

2 Introdução

2.1 Organização das Nações Unidas

Fundada em 1945, a Organização das Nações Unidas conta atualmente com 194 Estados-membros e é a maior organização internacional do mundo. Atua em diversas áreas orientadas para a promoção da paz e do bem-estar da humanidade (1).

A missão e os princípios que regem a Organização das Nações Unidas estão contidos na Carta Fundadora. Este documento foi assinado a 26 de junho de 1945, em São Francisco. Os seus objetivos gerais passam pela prevenção de conflitos, promoção dos Direitos Humanos, combate às alterações climáticas, redução das desigualdades e união entre os povos (2).

Deste modo, desde a sua instituição que promove e protege de forma ativa a saúde a nível mundial, através da sua agência, a Organização Mundial de Saúde (OMS). No entanto, o trabalho das Nações Unidas ao nível da saúde não se restringe ao papel da OMS, uma vez que conta ainda com a ação de outras entidades internas, nomeadamente a Assembleia Geral e o Conselho Económico e Social, onde são discutidos assuntos da agenda da ONU na área da saúde, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/SIDA (UNAIDS), o Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), no âmbito dos cuidados reprodutivos, de adolescência e saúde materna, e ainda as atividades relacionadas com a saúde do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) (3).

2.2 Estrutura e Organização da OMS

2.2.1 Breve história e contextualização atual

A Organização Mundial de Saúde, sediada em Genebra e criada a 7 de abril de 1948, ambiciona garantir uma melhor cobertura de cuidados médicos, melhores serviços em condições de emergência e ainda um estado de bem-estar e saúde geral (4).

A pretensão de criar esta entidade surgiu logo na conferência em que foi criada a Organização das Nações Unidas, em 1945, durante a qual representantes do Brasil e da China sugeriram que deveria ser estabelecida uma organização que lidasse com assuntos relacionados com a saúde a nível mundial, e que fosse agendada uma convenção para a oficializar. Entre 18 de março e 5 de abril de 1946, reuniu-se em Paris um Comité Técnico Preparatório para elaborar uma proposta para a Constituição da Organização Mundial de Saúde, que seria apresentada na Conferência Internacional da Saúde em Nova Iorque e viria a ser assinada posteriormente, a 22 de julho de 1946 pelos então 51 Estados Membros e 10 outras nações (5).

Encontra-se atualmente focada na resposta à pandemia da COVID-19, na prevenção de doenças não contagiosas, na erradicação de doenças contagiosas, na promoção da saúde mental e no combate à resistência aos antibióticos. Os métodos de medição do impacto que a OMS tem tido a nível global nestes e noutros aspetos, estão em destaque no Décimo Terceiro Programa Geral de Trabalho (2019-2023) (6).

2.2.2 Constituição e documentos base

A Constituição da OMS entrou em vigor a 7 de abril de 1948. No seu preâmbulo, destacam-se uma série de princípios que regem a dita organização, de entre os quais a definição de saúde da OMS:

“A saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”(7).

Nestes princípios, estão implícitos os deveres dos governos na realização de esforços que garantam o estado de saúde das suas populações, sem discriminação com base na raça, religião, identidade de género, crenças políticas, condição económica ou social, ou em qualquer outro fator.

A compilação de Documentos Base da OMS encontra-se atualmente na quadragésima nona edição e, para além da Constituição, inclui outros documentos, nomeadamente o dos Direitos e Deveres dos Estados-membros e outros Territórios (*Rights and Obligations of Associate Members and Other Territories*), Convenção dos Privilégios e Imunidades das Agências Especializadas (*Convention of the Privileges and Immunities of the Specialized Agencies*), Acordos com outras Organizações Intergovernamentais (*Agreements with other Intergovernmental Organizations*), Regulamentação Financeira da Organização Mundial de Saúde (*Financial Regulations of the World Health Organization*), entre outros (8).

2.2.3 Localização e órgãos de governo

A OMS conta atualmente com cento e cinquenta escritórios em diversos países, territórios e áreas e seis escritórios regionais (em Copenhaga, Nova Deli, Cairo, Brazzaville, Manila e Washington, DC), com um Centro de Serviço Global da Malásia e a sua sede global em Genebra, na Suíça (9).

Os seus órgãos governamentais são o Conselho Executivo e a Assembleia Mundial da Saúde. O Conselho Executivo é composto por 34 membros, eleitos para mandatos com a duração de três anos. Atualmente, o seu Diretor-Geral é Tedros Adhanom Ghebreyesus. O Conselho Executivo tem como principais funções colocar em prática as decisões tomadas na Assembleia

Mundial da Saúde e definir a Ordem de Trabalhos para a seguinte Assembleia Mundial da Saúde (10). Esta, ocorre em Genebra e é o órgão máximo da OMS, tendo como principal objetivo eleger o Diretor-Geral e determinar as políticas da OMS. Para tal, engloba dois tipos de reuniões:

- reuniões de peritos: para debater assuntos técnicos de saúde, de modo a gerar normas que possam ser aplicadas a nível externo, por todas as Nações Unidas e para aprovar objetivos e estratégias que são submetidos à sessão de plenário.
- sessão de plenário: trata-se de um encontro com todos os delegados da OMS, para aprovar e adotar as estratégias propostas e transmitidas pelos comités.

Na Assembleia Mundial da Saúde existem ainda recomendações técnicas (do inglês, *technical briefings*) organizadas separadamente para apresentar novos desenvolvimentos na área da saúde e proporcionar um fórum de debate e partilha de informação (7).

Para além destes órgãos governamentais da OMS, existem ainda vários Centros de Colaboração da Organização Mundial de Saúde, como centros de investigação, que são estruturas dentro de universidades ou academias designadas pelo Diretor-Geral para levarem a cabo atividades que suportam os objetivos e programas da OMS, e ainda Embaixadores da Boa Vontade, nomeados a cada 2 anos pelo Diretor-Geral.

2.2.4 Centros de Colaboração da OMS na área do medicamento

Existem vários Centros de Colaboração da OMS, em países como a **Noruega** – *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology*, **Itália** – *WHO Collaborating Centre for Evidence-Based Research and Guideline Development*, **Reino Unido** – *WHO Collaborating Centre Evidence Synthesis for Infectious and Tropical Diseases*, **Canadá** – *WHO Collaborating Centre for Governance Transparency and Accountability in the Pharmaceutical Sector*, **Estados Unidos da América** – *WHO Collaborating Centre in Pharmaceutical Policy*, **Holanda** – *WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation*, **Áustria** – *WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies*, **Espanha** – *WHO Collaborating Centre for Research and Training in Pharmacoepidemiology*.

As atividades destes centros estão ligadas a diversos programas da OMS, como o programa de Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde, e vão desde a investigação à ajuda no desenvolvimento de *guidelines* ou análise de dados recolhidos pela OMS. Esta relação é vantajosa para ambas as partes, uma vez que a OMS fica assim apta a realizar as suas atividades

em centros altamente especializados, garantindo a sua viabilidade científica, e esses centros ganham reconhecimento e visibilidade internacional, o que ajuda no seu financiamento.(11)

2.2.5 Comitês de Especialistas

Enquanto os órgãos governamentais são responsáveis por estabelecer a agenda e definir prioridades entre os trabalhos da OMS, estes são posteriormente desenvolvidos pelos Comitês de Especialistas (do inglês, *Expert Committees*), que organizam diversas reuniões, programas, conferências e conselhos para os levar a cabo. Os comitês de especialistas reúnem-se anualmente, estabelecendo e planeando a sua atividade de forma a que se encontrem sempre a trabalhar em conformidade com as necessidades atualizadas de Saúde Pública global. Dentro da OMS, temos assim o:

- *Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations*
- *Expert Committee on Biological Standardization*
- *Expert Committee on Drug Dependence*
- *Expert Committee on Selection and Use of Medicines* (12).

2.3 Enquadramento da ONU com a harmonização regulamentar do medicamento

A área regulamentar do medicamento tem como princípio de base que apenas os medicamentos com qualidade, segurança e eficácia, com uma relação benefício/risco positiva devem ser autorizados para colocação no mercado. A avaliação desta relação é complexa, pelo facto de que os ensaios clínicos, embora sendo o melhor método disponível para avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos, não são representativos das condições reais de uso dos medicamentos, após a sua introdução no mercado. Assim, existem dificuldades em antecipar o impacto na gestão do risco pós-AIM (Autorização de Introdução no Mercado), assim como em antecipar as medidas incontornáveis no decurso do exercício de poderes de farmacovigilância. No entanto, os países mais desenvolvidos, pelo facto de terem sistemas regulamentares que dispõem de sólidas Autoridades Reguladoras Nacionais, dotadas de técnicos altamente especializados, conseguem maior consistência científica nas suas decisões. Os países em desenvolvimento têm mais dificuldades neste e noutros aspetos relevantes. Para diminuir estas discrepâncias, tem-se procurado favorecer a cooperação internacional entre diferentes países, o que só é possível num cenário de adoção voluntária de processos de harmonização.

A harmonização regulamentar europeia começou com iniciativas da Comunidade Económica Europeia, a partir da diretiva 65/65. O seu objetivo era o desenvolvimento de um quadro regulamentar único entre os seus Estados-membros, determinado pela necessidade de criação de um mercado único (interno) do medicamento. Em 1990 surgiu a formação da Conferência Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), que englobava as entidades reguladoras e a indústria farmacêutica da União Europeia, Japão e Estados Unidos. Estas iniciativas trouxeram alterações importantes ao nível da consistência e harmonização da documentação necessária para os procedimentos regulamentares, principalmente na fase pré-AIM.

A utilização a nível global das *guidelines* provenientes das diversas iniciativas de harmonização regulamentar trazem, a todos os intervenientes do circuito do medicamento, diversas vantagens que podem ser exemplificadas pelas seguintes:

- A colaboração com organizações que estabelecem padrões, como as entidades que redigem as farmacopeias regionais e inter-regionais, permite estabelecer uma vasta rede de organizações que trabalham neste sentido de harmonização e, deste modo, tornar mais uniformes os requisitos de qualidade, segurança e eficácia.
- Existência de uma vasta rede e próxima colaboração entre vários Estados-Membros, autoridades reguladoras do medicamento, laboratórios nacionais de controlo de qualidade.
- A existência de *feedback* por parte das indústrias e das entidades ligadas ao ciclo de vida do medicamento.
- Diminuição dos custos relativos à emissão de documentação e maior facilidade de circulação e análise dos mesmos a nível mundial, uma vez que a tendência da harmonização é a adoção de formatos e modelos únicos e convergentes (13).

Em suma, podemos dizer que a necessidade de harmonização regulamentar é potenciada pela globalização e dinâmicas internacionais do mercado de produtos farmacêuticos, pela necessidade crescente de corresponder às expectativas, cada vez mais elevadas, dos utentes para o aparecimento de tratamentos seguros e eficazes num curto espaço de tempo e pelo aumento dos custos de investigação e desenvolvimento (14). A OMS, ao fomentar a comunicação entre as entidades reguladoras dos seus Estados-membros e emitir orientações sobre os requisitos técnicos necessários, aumenta o reconhecimento dos processos, diminui a quantidade de ensaios necessários (uma vez que os vários Estados-membros passam a

exigir os mesmos dados) o que reduz os custos de investigação e de desenvolvimento de documentação regulamentar (15).

3 Normativos éticos para a investigação

3.1 Gabinete da OMS para *Compliance*, Gestão de Risco e Ética (CRE)

A Assembleia Mundial da Saúde e o Gabinete da OMS para *Compliance*, Gestão de Risco e Ética (do inglês, *The WHO Office for Compliance, Risk Management and Ethics - CRE*) são as entidades da OMS responsáveis pelo estabelecimento de normativos éticos para a investigação em saúde. Este departamento promove a prática de princípios éticos derivados de padrões cívicos internacionais para a conduta de todo a equipa da OMS e dos seus associados.



Figura 1 Serviços prestados pelo CRE. Estes serviços estão disponíveis para aconselhamento ético do staff da OMS e de entidades externas enquanto estas se encontrem a colaborar com a mesma. Adaptado de OMS. *WHO Ethics - Promoting compliance, risk management and ethics* [Internet]. 2019 (71)

O CRE rege-se por quatro documentos oficiais, nomeadamente o Código de Ética e Conduta Profissional da OMS (do inglês, *WHO Code of Ethics and Professional Conduct*), o Código de Conduta para a Investigação Responsável (do inglês, *WHO Code of Conduct for Responsible Research*), o documento da OMS de Prevenção e Resposta à Exploração e Abuso Sexual (do inglês, *WHO Sexual Exploitation and Abuse – Prevention and Response*) e o documento da OMS sobre Denúncia de Irregularidades e Proteção Contra Retaliação (do inglês, *WHO Whistleblowing and Protection Against Retaliation*). Com base nestes documentos, o CRE confere uma série de serviços, identificados na Figura 1.

Os peritos e colaboradores encontram-se obrigados a seguir os princípios éticos da OMS: integridade, responsabilidade, independência e imparcialidade, respeito e compromisso profissional (16).

A propósito do princípio da independência e imparcialidade, o CRE é responsável por garantir que os colaboradores e peritos externos à OMS assinam as declarações de conflito de interesses e de confidencialidade antes de iniciarem a colaboração com a OMS. Os participantes de uma reunião que apenas desempenhem a função de observadores estão dispensados do preenchimento desta declaração, uma vez que irão apenas assistir, não intervindo na formulação de recomendações ou aconselhamento da OMS.

A declaração de conflito de interesses é uma forma de garantir que os debates subsequentes serão realizados tendo como prioridade a promoção da saúde e não qualquer outro interesse externo aos objetivos das reuniões e programas da OMS, assegurando a integridade dos mesmos e a confiança da população. O CRE disponibiliza *guidelines* para a declaração de interesses, nas quais se incluem a definição de conflito de interesses como “*qualquer interesse declarado por um perito que possa afetar ou ser entendido como influenciador da objetividade e independência no aconselhamento à OMS e/ou criar uma vantagem competitiva injusta para com as entidades ou instituições com as quais o perito em questão possua interesses financeiros ou comerciais*” (17). Estas *guidelines* discriminam ainda os diversos tipos de conflito de interesses existentes, determinam quais as situações em que a declaração dos mesmos não é necessária e descrevem também o processo de avaliação da declaração após esta ter sido preenchida. No caso da harmonização regulamentar na área do medicamento, os peritos são assim obrigados a declarar, por exemplo, possíveis ligações à indústria farmacêutica, de forma a que essa relação seja avaliada enquanto potencialmente comprometedora da sua imparcialidade.

Após o preenchimento da declaração de conflito de interesses, ela é analisada pelo *Responsible Officer*, ou seja, o responsável nomeado pelo Diretor/Coordenador da atividade ou programa da OMS que se irá realizar. Caso um conflito de interesses seja declarado, o responsável verifica se este é significativo e, caso seja considerado mínimo ou insignificante, não afetando a opinião do perito, o *Responsible Officer* deve registrar por escrito essa mesma conclusão e enviá-la ao Diretor ou Coordenador. Só após esta fase é que o Secretariado da OMS envia um convite para que o perito participe na atividade ou programa. Se, pelo contrário, foi declarado um conflito de interesses significativo, este é discutido numa reunião na qual participa o *Responsible Officer*, o Diretor/Coordenador da atividade ou programa da OMS na qual o perito em questão irá participar e o restante *staff* técnico relevante. Pode ainda ser pedido aconselhamento ao CRE em casos de dúvida. Nesta reunião são avaliados diversos critérios como a natureza dos interesses ou as relações entre o perito ou a instituição relacionada com o mesmo e a própria OMS. Quaisquer esclarecimentos adicionais devem estar à disposição. É feito um Teste de Balanço, no qual se compara a magnitude do conflito de interesses com as opções disponíveis para proteger a independência do processo de tomada de decisão.

Depois de realizado este teste e de se concluir que o conflito de interesses é relevante e difícil de colmatar, é decidido se se opta pela participação condicionada do perito, pela sua exclusão parcial ou pela exclusão total da atividade ou programa da OMS, garantindo assim a imparcialidade das recomendações que dele venham a surgir. O *Responsible Officer* deve, uma vez mais, registrar as decisões tomadas e a fundamentação das mesmas e submeter estes registos para aprovação pelo Diretor/Coordenador. Como medida adicional de mitigação do conflito de interesses, o Secretariado da OMS deve torná-lo público, para todos os participantes da reunião, atividade ou programa, para que se reforce a avaliação crítica de todas as decisões tomadas (17).

No âmbito da harmonização regulamentar foi elaborado pela OMS, em 2010, o relatório “*Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries*” com as fragilidades encontradas nos sistemas regulamentares do medicamento em 26 Estados-membros da OMS na região da África Subsariana. Foram identificadas fragilidades relacionadas com o deficiente controlo dos conflitos de interesse em diversas secções do relatório.

Na secção correspondente aos problemas detetados relativamente à gestão de recursos humanos, por exemplo, é referido no documento que os diretores de três Autoridades Nacionais

Competentes de três dos países em estudo eram, em simultâneo, responsáveis por cadeias de distribuição de medicamentos no setor público.

Para além deste potencial conflito de interesses, é mencionada a ausência de aconselhamento legal a quatro das Autoridades Nacionais Competentes avaliadas. Na secção “Imparcialidade e Transparência”, é referido que vinte e três das vinte e seis Autoridades Nacionais Competentes abrangidas por este relatório não possuíam, de forma atualizada, declarações de conflitos de interesse ou acordos de confidencialidade, embora algumas possuíssem códigos de conduta. Também na secção “Inspeções”, os conflitos de interesse foram mencionados. Os inspetores de três das Autoridades Nacionais Competentes podiam ser, em simultâneo, diretores técnicos de farmácias e, num outro país, farmacêuticos de empresas de distribuição ou de indústria desempenharam funções como inspetores das autoridades. (18). Também noutras regiões existem relatos esporádicos destas fragilidades, publicadas em estudos similares.

É observável a importância do CRE na manutenção da imparcialidade dos especialistas não apenas no contexto da investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, mas também na harmonização dos processos inerentes ao mesmo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Por um lado, nos países mais desenvolvidos, o mercado mais competitivo torna propícia a existência de conflitos de interesse, o que evidencia a importância do CRE ao gerir a escolha dos peritos destes países que colaboram com a OMS. Por outro lado, nos países em desenvolvimento, as lacunas e fragilidades nos sistemas de regulamentação do medicamento, nos quais coexistem conflitos de interesse como os descritos anteriormente, evidenciam a necessidade de intervenção do CRE na gestão dos peritos destes países que possam colaborar com a OMS e no estabelecimento de *guidelines* que fomentem a evolução dos sistemas regulamentares de acordo com os princípios éticos de integridade e transparência.

A nível interno e de investigação, o Código de Conduta da OMS para a Investigação Responsável garante que as intervenções da OMS ao nível de Saúde Pública e investigação, mesmo a não-clínica, assentam numa estrutura ética robusta, por sua vez baseada no Código de Ética e Conduta Profissional da OMS, bem como nas políticas e normas adotadas pelas comunidades científicas e académicas, promovidas pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. O Código de Conduta da OMS para a Investigação Responsável abrange áreas como:

- Padrões éticos para a investigação;
- Supervisão/formação na investigação;

- Conflitos de interesses;
- Gestão de parcerias na investigação;
- Gestão financeira da investigação;
- Gestão de qualidade dos dados de investigação;
- Revisões feitas pelos parceiros de investigação;
- Gestão de propriedade intelectual e direitos de autor;
- Publicação e divulgação de descobertas científicas (19).

No entanto, a OMS envolve-se também na harmonização da componente ética da investigação a nível externo, ou seja, em atividades não desenvolvidas pela própria OMS, mas na qual esta tem um papel consultivo e observacional. São exemplo disso as práticas de investigação clínica. Nesse caso, os princípios éticos passam a incidir numa perspetiva de obtenção do benefício máximo para o doente ou participante desse ensaio clínico, ao invés de numa perspetiva geral de benefício para a população global, ou seja, de Saúde Pública. Embora a obtenção de benefícios para a Saúde Pública pareça uma consequência inevitável da defesa dos interesses individuais do doente na investigação clínica, esta relação por vezes é complexa e conflituosa, pelo que é necessário estabelecer normas que a equilibrem.

A Declaração de Helsínquia foi adotada em 1964 na Assembleia General da Associação Médica Mundial (*World Medical Association*) com o objetivo de orientar os médicos e especialistas envolvidos na investigação em contexto clínico para a proteção dos indivíduos que nela participem. A necessidade de adotar este documento foi potenciada por registos de abusos e maus tratos aos doentes por médicos nazis, nos quais eram conduzidas experiências clínicas com o argumento de poderem, eventualmente, chegar a conclusões úteis para a população em geral, mas que não tinham como prioridade o bem-estar ou benefício desses doentes. Segundo a Declaração de Helsínquia, a promoção da Saúde Pública e o avanço na medicina são importantes, mas sempre subordinados ao bem-estar dos indivíduos. Embora a versão original da Declaração de Helsínquia admitisse a participação de crianças em ensaios clínicos relativos a vacinas, por exemplo, bem como de prisioneiros ou populações cativas, ela era sobretudo composta por restrições que salvaguardavam os interesses da amostra populacional em estudo.

O documento tem vindo a sofrer sucessivas alterações, sendo que a versão de 2000 findou a distinção entre investigação clínica terapêutica e não terapêutica (por exemplo, para fins de diagnóstico), passando a referir que a investigação só é justificada se existir razoável probabilidade dos participantes beneficiarem com o estudo. Esta versão de 2000 tem sido

bastante criticada por defensores da primazia da Saúde Pública em relação ao benefício individual, pelas suas restrições na investigação. Cabe à OMS, em conjunto com a WMA moderar as possíveis motivações de teor comercial e financeiro dessas críticas. No entanto, também têm sido feitas alterações que alertam cada vez mais para a importância da promoção de Saúde Pública, como por exemplo a adição de cláusulas que indicam que o médico se deve esforçar para utilizar os recursos disponíveis em prol de beneficiar tanto os doentes como a comunidade em geral e, ainda, que se podem divulgar informações confidenciais dos participantes na investigação caso haja evidência que a saúde do doente e dos seus próximos seja posta em causa. A componente ética da OMS atua assim no sentido de promover que a proteção dos direitos individuais e a necessidade de promoção de Saúde Pública coexistam em equilíbrio, que apresente uma abertura para a promoção da Saúde Pública sem descuidar o máximo benefício individual. (20)

4 Interação das estruturas da OMS na harmonização regulamentar

A Organização Mundial de Saúde trabalha no sentido de promover a comunicação e partilha de conhecimentos técnicos para garantir o acesso a medicamentos de qualidade, independentemente das limitações regulamentares e de produção ou distribuição das diversas regiões, bem como para facilitar a circulação dos medicamentos num mercado que é, cada vez mais, global.

Para tal os seus impactos a nível da harmonização regulamentar são conseguidos não só através das relações entre a OMS e outras entidades externas, mas também através de diversas estruturas internas, como departamentos, comités ou programas, que permitem estruturar o processo de emissão de recomendações e de implementação de metodologias de avaliação dos sistemas regulamentares. As atividades regulamentares da OMS podem assim ser estruturadas do seguinte modo:



Figura 2 Adaptado de OMS. *Essential Medicines and Health Products - Safety and vigilance* [Internet]. 2019 (21).

A nível das normas e padrões da OMS, elas são emitidas sob a forma de *Technical Report Series* e abrangem a garantia de qualidade dos medicamentos, os padrões para medicamentos imunológicos, medicamentos biológicos e derivados do sangue e do plasma humano. Adicionalmente, neste âmbito das normas e padrões está também incluído o papel dos peritos da OMS na colaboração com os comités de nomenclatura responsáveis pelos *International Nonproprietary Names* (as denominações comuns internacionais dos medicamentos).

Relativamente ao fortalecimento dos sistemas regulamentares, a OMS atua através da capacitação dos especialistas desta atividade, da avaliação dos sistemas regulamentares e da regulamentação das vacinas.

A nível de pré-qualificação, o papel da OMS remete para os métodos e materiais de diagnóstico, para a pré-qualificação de medicamentos, vacinas, dispositivos médicos e controlo de vetores de transmissão.

Por fim, em termos de segurança e farmacovigilância, a OMS atua através da garantia de segurança dos medicamentos e das vacinas, bem como no combate à contrafação e medicamentos abaixo dos padrões exigidos (21).

4.1 Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde

Dentro da Organização Mundial de Saúde, o programa de Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde (do inglês, *The WHO Essential Medicines and Health Products*) tem um papel de destaque na colaboração com as nações na promoção de um acesso financeiramente suportável, eficaz e de qualidade a medicamentos, vacinas, meios de diagnósticos e dispositivos médicos. Este programa rege-se por três aspetos principais: acesso, inovação e regulamentação.

A globalização do mercado farmacêutico necessita de coerência de requisitos técnicos, para reduzir os riscos provenientes das discrepâncias entre os processos de avaliação. Deste modo, seria um risco que a globalização ocorresse sem sistemas regulamentares robustos e harmonizados. Torna-se assim necessário reforçar o papel da OMS, de modo a que todas as regiões possam proceder a essa harmonização e se consiga atingir um mercado global propício a um maior acesso à inovação. Caso contrário, apenas as regiões com iniciativas de harmonização próprias (como as regiões ICH) seriam capazes de o alcançar.

Os trabalhos da OMS ao nível da regulamentação de medicamentos focam-se no apoio ao trabalho das autoridades nacionais reguladoras do medicamento (*National Medicines Regulatory Authorities - NMRA*). Assim, o papel da OMS contempla dois aspetos:

- o desenvolvimento de normas reconhecidas internacionalmente, padrões e diretrizes;

- disponibilizar orientação, assistência técnica e formação de modo a proporcionar aos países a capacidade de implementar diretrizes globais que vão ao encontro dos requisitos que os seus medicamentos necessitam para circular no mercado (22).

No sentido de garantir o acesso aos medicamentos essenciais mesmo nos países com menos recursos, a OMS emite a Lista de Medicamentos Essenciais (*WHO Model List of Essential Medicines*). Esta lista inclui os medicamentos essenciais requeridos para um sistema de saúde com as condições básicas, baseando-se na sua qualidade, segurança, eficácia e relação custo-eficiência. A sua primeira edição, publicada em 1977 incluía 208 medicamentos atuais. Entre 2003 e 2005, esta lista sofreu revisões nas secções dos antibióticos β -lactâmicos, anestésicos gerais, relaxantes musculares e preparações oftalmológicas. Na secção das vacinas, foram adicionadas orientações para que todas as vacinas estivessem em conformidade com as normas da OMS para substâncias biológicas, conforme os relatórios publicados pelo Comité de Especialistas da OMS em Padronização Biológica (do inglês, *WHO Expert Committee on Biological Standardization*). A partir de 2007, passou a ser também publicada a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (23).

Em 2019 foi publicada a 21ª edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, que já incluía 460 medicamentos para o tratamento de patologias desde a diabetes à malária. Este documento consiste numa tabela dividida por secções consoante as patologias ou condições a utilizar. Em alguns casos, junto da secção correspondente a determinado grupo de medicamentos ou patologia, é adicionada uma lista complementar com medicamentos para uma situação particular. Isto acontece, por exemplo, na secção 1.2 – *Local anesthetics* (anestésicos locais), em que na secção complementar é indicada a efedrina para utilização no parto enquanto anestésico epidural, para prevenir a hipotensão. Para além disso, existem também indicações ao longo da lista para adequar a utilização dos medicamentos às características do sistema de saúde de cada região. Por exemplo, na secção 18.7 - *Thyroid hormones and antithyroid medicines* (hormonas da tiroide e medicamentos anti-tiroideus), apresenta-se o carbimazol¹ como alternativa ao metimazol², dependendo da sua disponibilidade na região ou país a utilizar.

A presença do símbolo [c] junto do nome de um medicamento na lista principal indica que o medicamento em questão pode ser utilizado por crianças, já a presença deste símbolo junto

¹ Pró-fármaco do metimazol, que é rapidamente metabolizado no trato gastrointestinal ou imediatamente após a absorção.(69)

² Fármaco anti-tiroideu.(69)

ao nome de um medicamento na lista completar determina que, para a sua utilização em crianças, são exigidas condições de monitorização e de diagnóstico por especialistas. Embora Lista de Medicamentos Essenciais seja elaborada pela OMS, é responsabilidade das NMRA assegurarem a sua qualidade, segurança, eficácia e estabilidade.

Tabela 1 Secções presentes na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS

Patologias ou condições abordadas na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS
1. Anestésicos, medicamentos pré-operatórios e gases medicinais.
2. Medicamentos para a dor e cuidados paliativos.
3. Antialérgicos e medicamentos utilizados em reações anafiláticas
4. Antídotos e outras substâncias utilizadas em envenenamentos
5. Anticonvulsionantes e antiepiléticos.
6. Medicamentos anti-infecciosos.
7. Medicamentos antivirais.
8. Imunomoduladores e antineoplásicos.
9. Medicamentos antiparkinsonianos.
10. Medicamentos para afeções sanguíneas.
11. Produtos derivados do sangue e do plasma humano.
12. Medicamentos cardiovasculares.
13. Medicamentos dermatológicos de uso tópico
14. Agentes de diagnóstico
15. Desinfetantes e antissépticos.
16. Diuréticos.
17. Medicamentos gastrointestinais.
18. Medicamentos para perturbações endócrinas.

Na secção 6.2 – *Antibiotics* (antibióticos), é inserido um ponto de informação com a classificação dos antibióticos consoante a sua disponibilidade de utilização. Esta classificação foi emitida pela OMS primeiramente em 2017 (tendo sido atualizada em 2019 para integrar a versão, também atualizada, da Lista de Medicamentos Essenciais), pretende ajudar a combater as resistências antimicrobianas e denomina-se de classificação AWaRe (do inglês *Access, Watch and Reserve*). Dentro do grupo dos antibióticos de *Access* (acesso), encontram-se os de largo espectro, com menor potencial de gerar resistências e que, por esse motivo, devem estar amplamente disponíveis, com custos acessíveis e qualidade assegurada. No grupo *Watch* (observação), encontram-se os antibióticos com maior potencial para gerar resistências bacterianas, relativamente aos anteriores e que são primeira ou segunda escolha para o tratamento empírico de um número restrito de patologias infecciosas. Por último, no grupo *Reserve* (reserva), encontram-se os antibióticos que apenas devem ser utilizados para o tratamento de infeções específicas e confirmadas, devido ao seu elevado potencial para

resistências, caso sejam utilizados indevidamente. São, assim, antibióticos para utilização em último recurso, que deve ser monitorizada de forma a proteger a sua eficácia (24).

Este tipo de orientação permite que países com menos recursos tenham à sua disponibilidade informação validada por especialistas independentes sobre a relação benefício-risco e equivalência terapêutica baseada na segurança e eficácia dos medicamentos e adequando-os às várias situações e faixas etárias. No entanto, em última instância, a responsabilidade é sempre do profissional de saúde que seleciona o medicamento, e que o deve adequar às considerações legais do país ou região e às opções terapêuticas aprovadas nesse local, não estando a OMS responsável por esse processo.

O programa da OMS para Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde emite, anualmente, um relatório sobre o impacto que a harmonização regulamentar e adoção de *guidelines* tem na qualidade dos diversos produtos farmacêuticos.

A Organização Mundial de Saúde está a disponibilizar assistência no desenvolvimento de Medicamentos Derivados do Plasma e Biológicos, através de *guidelines* e ferramentas que permitem assegurar a qualidade destes medicamentos às autoridades reguladoras, laboratórios de controlo nacional e implementação. Está assim a ser dado apoio ao nível da implementação de sistemas de qualidade, uma vez que tem sido registada alguma dificuldade por parte das autoridades nacionais para o fazer, visto tratarem-se de produtos terapêuticos com processos de produção altamente especializados.

A base da missão da OMS neste âmbito é, portanto, o desenvolvimento das *guidelines* e Preparações Biológicas de Referência Internacional (*International Biological Reference Preparations*), que sirvam de apoio às capacidades técnicas das Autoridades Nacionais Reguladoras, assegurando assim o cumprimento de medidas de qualidade e segurança que contribuem para a transferência de tecnologia e harmonização internacional.

São vários os desafios que esta política de suporte e acompanhamento se propõe a superar, nomeadamente:

- Fortalecer o papel das Autoridades Reguladoras Nacionais;
- Prevenir a transmissão de doenças virais através de produtos à base de sangue e plasma;
- Priorizar o desenvolvimento e aplicação das Substâncias de Referência Internacional da OMS em regiões/países com recursos limitados;

- Facilitar o acesso e apropriação do uso das Substâncias de Referência Internacional da OMS nos laboratórios de controlo nacional e fabricantes em países em desenvolvimento;
- Promover a implementação de novas tecnologias de fabrico para evitar a contaminação viral (25).

4.2 Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas

O Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas (do inglês, *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*) está encarregue de estabelecer normativos e padrões sobre os medicamentos. O início do trabalho realizado por este comité data de 1929, quando a Farmacopeia Internacional foi mencionada pela primeira vez, pelo então chamado “Acordo de Bruxelas”. Os trabalhos continuaram ao abrigo da Liga das Nações, com peritos da Bélgica, Dinamarca, França, Holanda, Suíça, Reino Unido e EUA, até que em 1947 a Comissão Interina da OMS assumiu o comando de todos os trabalhos da Liga das Nações, na área da Saúde. Assim, este comité inicialmente debruçava-se sobre a harmonização das farmacopeias e, posteriormente, sobre a Farmacopeia Internacional, mas em 1959 adquiriu o seu nome atual, passando a abranger todo o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos, desde o seu desenvolvimento, produção, controlo de qualidade dos medicamentos, qualidade das *guidelines* de regulamentação, inspeção e distribuição.

Atualmente, o Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas é a principal estrutura de aconselhamento do Diretor-Geral da OMS, na área do medicamento. É constituído por membros dos Painéis Consultivos de Especialistas da OMS (*WHO Expert Advisory Panels*), representantes de organizações internacionais, organizações não-governamentais, associações profissionais e, ainda, observadores das farmacopeias nacionais.

Este comité é responsável por analisar as *guidelines* cuja redação resulta da colaboração do Painel Consultivo de Especialistas sobre a Farmacopeia Internacional e Preparações Farmacêuticas (do inglês, *Expert Advisory Panel on The International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations*), com especialistas da indústria, autoridades nacionais e ainda algumas ONG's. Para além de formular novas *guidelines*, este comité ainda aconselha sobre o trabalho em processo, sobre revisões de *guidelines* já adotadas e planos de trabalho para

especificações de novas monografias. É importante realçar que este trabalho é feito em parceria com outras entidades, nomeadamente especialistas das diversas áreas, comissões das farmacopeias dos diversos países e, ainda, com iniciativas regionais e inter-regionais de relevância a nível regulamentar, como a Conferência Internacional da Harmonização (ICH) ou a Associação de Nações do Sudeste Asiático (ASEAN) e a Rede Pan-Americana para a Harmonização Regulamentar do Medicamento (PANDRH).

Em suma, entende-se como propósito deste comité, a criação de ferramentas e sistemas que permitam assegurar que os fármacos produzidos globalmente têm padrões de qualidade, segurança e eficácia idênticos em todo o mundo. A conformidade com as recomendações destas *guidelines* ajuda a promover a harmonização internacional dos procedimentos de laboratório e facilita a cooperação entre eles, bem como os processos de reconhecimento mútuo (26).

4.2.1 Criação e implementação de novas *guidelines*

A criação de uma nova *guideline* acontece quando é determinada, pela Assembleia Mundial da Saúde, pelo Conselho Executivo da OMS, por programas internos da OMS ou pelo próprio Comité de Especialistas, uma resolução para propor o tópico a abordar.



Figura 3 Criação de uma nova *guideline*. Adaptado de OMS, *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: How does it work?*

A formatação e edição da nova *guideline* (Figura 3, fase 5) é responsabilidade do Secretariado da OMS. A circulação global da *guideline* para obtenção de *feedback* após as correções, é repetida as vezes que forem necessárias (Figura 3, fase 7). A reunião do Comité de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas, cujo relatório contém anexadas as novas *guidelines* após ter sido atingido um consenso, ocorre anualmente (Figura 3, fase 8). Após o parecer positivo da Assembleia Mundial da Saúde e do Conselho Executivo, as *guidelines* são adaptadas consoante padrões nacionais pelos diversos Estados-membros (Figura 3, fases 9 e 10).

Mesmo depois de adotadas, as *guidelines* são alvo de verificações constantes relativamente à sua atualização, relevância e pertinência. Os comentários são recebidos por parte de autoridades nacionais e internacionais e de organizações internacionais como a UNAIDS, a UNFPA, a UNICEF ou o Banco Mundial, associações centralizadas no doente e organizações humanitárias como os Médicos sem Fronteiras e ainda associações da indústria como a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations - IFPMA*), a Aliança Internacional de Medicamentos Genéricos (*International Generic Pharmaceutical Alliance - IGPA*), entre outras. É esta revisão regular dos textos publicados que permite a sua atualização perante novas tecnologias e necessidades e, conseqüentemente, permite a harmonização nos requisitos exigidos (26).

As *guidelines* elaboradas pelo Comité de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas incidem sobre as diversas áreas ao nível da regulamentação da área do medicamento e a sua implementação é importante para uma harmonização regulamentar do ponto de vista global.

- Ao nível da inspeção, incluem sistemas de qualidade a utilizar pelos inspetores para a aprovação pré-inspeção e ainda para verificação dos produtores e canais de distribuição.
- Ao nível da análise dos *dossiers* de documentação dos medicamentos, como o Documento Técnico Comum, a orientação regulamentar é feita no âmbito dos requisitos a estabelecer para os testes de estabilidade, na avaliação de bioequivalência para a aprovação de medicamentos genéricos e ainda na avaliação de combinações de doses fixas.

Em geral, a OMS tem vindo a proporcionar orientação para autoridades regulamentares de pequena dimensão sobre *guidelines* na submissão de *dossiers* do produto, sob a forma de Documento Técnico Comum de modo a facilitar a cooperação regulamentar e harmonização.

A orientação regulamentar detalhada sobre o processo de obtenção da AIM está descrita no manual da OMS, datado de 2011, com o título “*Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities*”, também conhecido como “O Livro Azul” (26).

4.3 Substâncias Químicas de Referência Internacional (ICRS)

O Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas adota *guidelines* gerais para o estabelecimento, armazenamento e distribuição de substâncias químicas de referência internacional (*International Chemical Reference Substances - ICRS*), bem como listagens das mesmas, que são mencionadas como referência na Farmacopeia Internacional e noutros documentos de garantia de qualidade da OMS. O objetivo destas *guidelines* é fomentar a colaboração e harmonização da gestão das substâncias de referência por parte de várias entidades nacionais e regionais. Entre 1946 e 2009, a gestão, os testes, o armazenamento e a distribuição dos materiais candidatos à produção destas substâncias de referência estavam sob responsabilidade do Centro de Colaboração da OMS para Substâncias Químicas de Referência (do inglês, *WHO Collaborating Centre for Chemical Reference Substances*), na Suécia, mas a partir de 2010 passaram a ser responsabilidade da Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (do inglês, *European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare - EDQM*). O EDQM reporta os resultados dos testes realizados à OMS (27).

No processo anterior, não existia uma autoridade específica responsável pela libertação das ICRS. Os seus testes e relatórios de análise eram revistos pelo secretariado do Comité de Especialistas e pelos laboratórios colaboradores e, caso estivessem de acordo com as *guidelines* gerais para o estabelecimento, armazenamento e distribuição de substâncias químicas de referência internacional, eram estabelecidas provisoriamente como ICRS, pelo secretariado do Comité de Especialistas e pelos laboratórios colaboradores, até validação definitiva. Atualmente, a análise dos testes e relatórios dos materiais candidatos a ICRS é feita pelo EDQM, que informa posteriormente o Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas da sua decisão (28). Em suma, embora a gestão das ICRS esteja sob

a responsabilidade do EDQM, é feita sob supervisão deste comité e de acordo com as *guidelines* da OMS³.

O EDQM é ainda responsável por estabelecer, armazenar e distribuir as substâncias utilizadas como Padrões Internacionais da OMS para Antibióticos (do inglês, *WHO International Standards for Antibiotics*). Em conjunto com a OMS, o EDQM realiza estudos para estabelecer novos padrões ou novas ICRS, sempre que necessário (29).

As substâncias químicas de referência são importantes na medida em que permitem maior harmonização na realização dos testes indicados pelas farmacopeias, funcionando como fatores positivos para alcançar maior reprodutibilidade dos resultados (30). Permitem determinar a pureza das substâncias farmacêuticas utilizadas nas preparações e verificar o desempenho dos métodos de análise das mesmas. São adequadas para um propósito analítico específico, descrito na Farmacopeia Internacional. As especificações e os métodos de teste para estas substâncias são revistos, pelo EDQM, de modo a incorporar os avanços científicos ou modificar as suas disponibilidades de utilização (por exemplo, substâncias utilizadas como referência em testes de identificação, podem passar a ser utilizadas em testes quantitativos). As ICRS são normalmente preparadas pela comissão da farmacopeia nacional ou regional ou pelo laboratório de controlo nacional ou regional.

As substâncias químicas utilizadas como padrões de referência primários são substâncias “conhecidas por terem qualidades adequadas dentro de um contexto específico e cujo conteúdo, quando utilizado num ensaio padrão, é aceite sem requerer comparações com outras substâncias químicas” (29).

De forma a ir ao encontro do elevado número de pedidos de envio de ICRS e das especificações de farmacopeias nacionais e regionais, e uma vez que diferentes territórios podem adaptar diferentes versões das mesmas GMP, surgiu a necessidade de estabelecer *guidelines* para substâncias químicas de referência externas ao Centro de Colaboração da OMS para Substâncias Químicas de Referência. Deste modo, foram criadas diretrizes para garantir a integridade da replicação destas substâncias de referência para os laboratórios nacionais e regionais. Para tal, por recomendação do Comité de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas, foram criadas *guidelines* para a produção de substâncias químicas de referência secundárias. O seu propósito seria determinar a identidade, pureza e conteúdo das

³ Esta coordenação entre o EDQM e o Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas permite que as decisões relativas às ICRS tenham um impacto global, não se aplicando apenas à União Europeia.

substâncias farmacêuticas nas preparações. Os resultados dos testes para uma substância ou padrão secundário são influenciados pelos processos de calibração dos padrões primários. A quantidade de testes e parâmetros caracterizados para uma substância secundária poderá ser inferior aos de uma substância primária. A preparação das substâncias de referência deve estar de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (GMP) (30).

A OMS, para além de cooperar com o EDQM no estabelecimento de *guidelines* sobre as ICRS, incentiva a que os produtores farmacêuticos doem matérias primas adequadas para a produção e disponibilização destas substâncias. Estas matérias primas podem ser sintetizadas especificamente para a produção de ICRS ou selecionadas consoante a sua pureza e homogeneidade.

O acesso às ICRS é, no entanto, problemático em determinadas áreas do mundo, devido a atrasos na sua entrega ou elevados custos de distribuição e, conseqüentemente, de aquisição. Para colmatar estas dificuldades, a OMS tem tentado reduzir a quantidade de substâncias internacionais de referência necessárias para os ensaios da Farmacopeia Internacional, através das seguintes estratégias:

- preparação *in-situ* de impurezas para identificação de outras impurezas com elas relacionadas;
- quantificação das impurezas por comparação das suas respostas nos métodos de deteção com a resposta de uma substância “mãe” numa amostra diluída, estabelecendo fatores de correção para compensar a diferença entre as respostas da impureza e da substância mãe;
- disponibilização de um espetro internacional de referência de infravermelhos (do inglês, *International Infrared Reference Spectra - IIRS*), gravado com o método FTIR, para utilizar nos testes de identificação;
- fornecer métodos de análise sem ICRS, como titulações ou espectrometria de ultravioleta, utilizando valores de absorvância, particularmente úteis como alternativa às ICRS em métodos de cromatografia descritos na Farmacopeia Internacional.

Estas alternativas apenas podem ser utilizadas após se demonstrar que a qualidade dos resultados analíticos para validar a qualidade das substâncias não é comprometida (29).

4.4 Programa de Avaliação Externa de Qualidade (EQA)

O Sistema de Avaliação Externa da Garantia de Qualidade (do inglês, *External Quality Assurance Assessment Scheme* - EQAAS) faz parte do processo de pré-qualificação dos laboratórios de Controlo de Qualidade dos medicamentos, consistindo numa das metodologias de Avaliação Externa de Qualidade (*External Quality Assessment* - EQA). É coordenado pela OMS em conjunto com o EDQM, tratando-se do único processo global e independente para medir as capacidades dos laboratórios na realização de testes de Controlo de Qualidade (31).

A participação nos estudos de Avaliação Externa da Qualidade é obrigatória de acordo com as Boas Práticas da OMS para os laboratórios farmacêuticos de controlo de qualidade e para obter acreditação pela ISO 15189:2012⁴.

Esta avaliação externa pode ser feita através de vários processos de comparação entre o laboratório avaliado e o laboratório de referência ou entre um grupo de laboratórios. A OMS é dotada de um conjunto de normas internas que impedem que seja atribuída autoridade a um laboratório sem que haja essa verificação pelos seus membros competentes.

Os métodos de EQA são os testes de competências (onde se inclui o EQAAS), a reavaliação e a avaliação *on-site*. Os testes de competências passam pelo envio (por parte de um laboratório fornecedor) de amostras de referência que são analisadas pelos laboratórios em avaliação. Os laboratórios fornecedores podem ser organizações com ou sem fins lucrativos, mas também organizações de saúde governamentais, os laboratórios centrais de referência e os fabricantes de equipamentos. Os resultados destas avaliações são comparados e reportados para os respetivos laboratórios. A reavaliação passa por testar novamente substâncias que já foram analisadas, permitindo a comparação entre laboratórios. A avaliação *on-site* trata-se de uma visita aos laboratórios por parte das entidades avaliadoras.

A participação dos laboratórios no EQAAS requer o pagamento de uma taxa que varia consoante a capacidade económica do país. Essa taxa cobre os custos de envio das amostras para teste juntamente com os protocolos de análise. Após o pagamento, a OMS informa os laboratórios sobre o seu desempenho e confere apoio adicional para melhorar o mesmo.

Existem dadores internacionais, como o Fundo Internacional de Combate à SIDA, Tuberculose e Malária, que encorajam os candidatos às bolsas/doações a incluírem a participação no EQAAS nos seus pedidos de financiamento e financiam grandes quantidades de reagentes e materiais de laboratório.

⁴ Estabelece os requisitos de competência e de qualidade nos laboratórios médicos.

A OMS tem um papel fundamental de apoio aos Estados-membros, na medida em que aconselha os laboratórios de Países em Desenvolvimento, nos quais o pagamento da taxa pode ser entrave à participação no EQAAS, sobre possíveis fontes de financiamento que possam ajudar a suportar esses custos (32).

4.5 R&D *Blueprint*

Existe ainda uma componente da OMS associada à regulamentação do processo de investigação e desenvolvimento de novos fármacos em situações de emergência, como surtos epidémicos, o *R&D Blueprint*.

O *R&D Blueprint* consiste num plano de ação global cujo objetivo é, nas situações de emergência, acionar rapidamente os processos de investigação e, conseqüentemente, a disponibilidade de testes, vacinas e medicamentos para novas ameaças de Saúde Pública.

A sua estratégia de funcionamento baseia-se na identificação ou seleção de várias doenças consideradas prioritárias e mapeamento dos procedimentos de investigação para essas doenças e dos perfis dos produtos ou medicamentos alvo que se pretendem desenvolver. Esse mapeamento é depois utilizado para responder de forma rápida a novos surtos e melhorar a resposta global para epidemias que possam surgir posteriormente, com base nas lacunas encontradas durante a resposta dada (33).

Atualmente, as doenças que constam nessa lista são (34):

- COVID-19;
- Febre hemorrágica da Crimeia-Congo;
- Doença do vírus Ébola e do vírus de Marburg;
- Febre de Lassa;
- Síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS) e Síndrome respiratória aguda grave (SARS);
- Doença do vírus Nipah e hantavíroses;
- Febre de Rift Valley;
- Zika;
- Doença “X”⁵.

⁵ A “Doença X” representa a ameaça de uma epidemia internacional grave, causada por um agente patogénico desconhecido. O R&D procura estabelecer processos de preparação transversal que sejam igualmente relevantes para uma “Doença X”.

Através do *R&D Blueprint*, a OMS consegue assim harmonizar os procedimentos durante surtos epidémicos relacionados com estas doenças (35). Relativamente ao vírus Zika, por exemplo, a intervenção recomendada passa pela realização de testes multiplex para vírus relacionados com o Zika, (como o dengue), para além dos testes tradicionais, pela vacinação para prevenir a transmissão congénita do Zika e pelo desenvolvimento de ferramentas de controlo de vetores de transmissão, para reduzir a população de mosquitos. São ainda estabelecidas normas no contexto de uma epidemia, nomeadamente ao nível do planeamento dos ensaios clínicos e partilha de dados e informação (36).

5 International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)

A *International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)* é um fórum para fomentar a colaboração entre os Estados-membros sobre a regulação de fármacos. Tem-se mostrado essencial guiar as autoridades reguladoras, a OMS e os *stakeholders* na determinação das prioridades ao nível da regulamentação nacional e internacional de medicamentos, vacinas, biofármacos e produtos farmacêuticos à base de plantas.

A globalização e a extensão da livre circulação, juntamente com o aumento das tecnologias de ponta, as novas técnicas de cuidados de saúde e o uso intensivo da internet trazem novos desafios, mas também novas responsabilidades às autoridades reguladoras. Assim, o programa da conferência ICDRA é planeado por um comité representativo das autoridades reguladoras, e permite que ocorra a discussão de tópicos importantes, tais como o controlo de qualidade, a homeopatia, medicamentos à base de plantas, segurança, acesso, regulação de ensaios clínicos, novas tecnologias e *e-commerce*.

O seu objetivo é estabelecer o consenso e a harmonização internacional, melhorar a segurança, qualidade e eficácia dos fármacos (37).

Embora exista sempre este objetivo geral, cada ICDRA tem um tema, sendo os painéis gerais orientados de acordo com os mesmos. O tema é, frequentemente, discutido numa sessão pré-ICDRA. Algumas das edições anteriores da ICDRA não tinham um tema definido.

Tabela 2 As edições mais recentes da ICDRA são marcadas por um título próprio, que direciona todos os tópicos discutidos, como a *Smart Safety Surveillance*, no caso da 18ª edição. No entanto, em edições menos recentes, não existia um tema específico, pelo que se abordavam os desafios regulamentares numa perspectiva geral, com tópicos específicos para as prioridades ou acontecimentos da altura, como é o caso do painel sobre as lições a reter após a pandemia do vírus H1N1 ou sobre as imunoglobulinas como antídotos para o veneno de cobra, na 14ª edição da ICDRA, realizada em Singapura. Embora os painéis sejam comuns em grande parte das conferências, como é visível nesta tabela, a perspectiva sobre a qual são abordados, vai divergindo.

EDIÇÃO	TEMA/TÓPICOS ABORDADOS
18ª ICDRA (2018)	<i>Smart Safety Surveillance</i> – Maior foco na robustez dos sistemas de farmacovigilância, certificação dos produtos farmacêuticos (CPP), ação regulamentar em crises de Saúde Pública e acesso a medicamentos inovadores em situações de recursos limitados. Progressos e desafios nas redes regulamentares regionais, papel das entidades regulamentares no combate às resistências antimicrobianas e integridade das cadeias de distribuição. Regulamentação de dispositivos médicos, de ensaios clínicos, terapêuticas avançadas e biossimilares. Convergência na farmacovigilância.
17ª ICDRA (2016)	<i>Patients are waiting: How Regulators Collectively make a difference</i> – Colaboração das NMRA para assegurar a qualidade dos medicamentos, evitar a contrafação e os medicamentos que não cumprem os padrões. Desafios futuros, novas oportunidades para as entidades reguladoras, a importância da regulamentação na manutenção de padrões durante emergências de saúde pública, medicamentos pediátricos, medicamentos à base de plantas, medicamentos biológicos e derivados do sangue ou do plasma humano.
16ª ICDRA (2014)	<i>Ensuring Quality and Safety of Biosimilars for Patients Worldwide</i> - Segurança e eficácia dos biossimilares e medicamentos derivados do plasma e o papel das autoridades reguladoras na minimização dos riscos destes medicamentos. Intervenção das autoridades reguladoras nos sistemas nacionais de saúde, formação de peritos para as atividades regulamentares, novas tendências na regulamentação de dispositivos médicos, combate à contrafação e falsificação de medicamentos. Prospecção na regulamentação de terapêuticas avançadas, gestão de sistemas de GMP descentralizados, desafios atuais na integridade e transparência dos ensaios clínicos.
15ª ICDRA (2012)	<i>Quality of medicines in a globalized world: focus on active pharmaceutical ingredients</i> - Foco na garantia de qualidade das substâncias ativas dos medicamentos, utilização dos elementos sanguíneos como API, desafios na certificação de qualidade dos API, inspeções de GMP dos produtores de substâncias ativas, colaboração das NMRA e visão futura da farmacovigilância, novas tendências regulamentares de terapêuticas celulares e de medicamentos derivados do sangue e do plasma humano. Colaboração no

	<p>âmbito da melhoria da qualidade dos medicamentos à base de plantas e medicamentos pediátricos. Necessidades formativas dos colaboradores das NMRA, globalização dos ensaios clínicos.</p>
14ª ICDRA (2010)	<p>Colaboração das NMRA, Boas Práticas Regulamentares, desafios regulamentares dos medicamentos à base de plantas e informação a reter pós-pandemia do vírus H1N1. Incluiu ainda um painel mais específico, exclusivamente dedicado à implementação de sistemas regulamentares quanto às imunoglobulinas que funcionem como antídotos dos venenos de cobra.</p>
13ª ICDRA (2008)	<p>Adaptação dos sistemas regulamentares aos progressos científicos, gestão de danos e situações de risco pelas entidades regulamentares (utilizou-se como caso de estudo o nelfinavir, um anti-retroviral que tinha sido suspenso devido à contaminação com mesilato de etilo, uma substância genotóxica). Aspectos regulamentares dos medicamentos pediátricos, combate à contrafação, inspeções e GMP's, regulamentação em doenças emergentes e ensaios clínicos. Implementação da ICH-Q11 e do conceito de <i>Quality by Design</i>.</p>
12ª ICDRA (2006)	<p>Novas vias regulamentares para garantir o acesso ao medicamento consoante as necessidades de Saúde Pública, novos desafios na segurança e gestão de crises de doenças emergentes, segurança e qualidade de medicamentos à base de plantas, bioequivalência, desafios na regulamentação de medicamentos biológicos e derivados do sangue ou do plasma humano. Papel das autoridades reguladoras no controlo da publicidade, o papel da regulamentação na farmacoeconomia, desafios regulamentares nos testes de estabilidade, colaboração no combate à contrafação e proteção da propriedade intelectual.</p>
11ª ICDRA (2004)	<p>Fortalecimento das estruturas regulamentares e o papel das farmacopeias, Boas Práticas de Farmacovigilância, acesso a terapêuticas combinadas (com particular foco no HIV/SIDA, malária e tuberculose), com a definição de combinações de doses fixas e uniformização dos processos para garantir evidência clínica dos benefícios das mesmas, segurança dos medicamentos à base de plantas, gestão da relação entre as necessidades de saúde pública e o mercado farmacêutico, segurança e eficácia dos medicamentos biológicos e derivados do plasma, desafios éticos e de segurança nos transplantes de células, tecidos ou órgãos, Boas Práticas Regulamentares, impacto das decisões regulamentares na farmacoeconomia.</p>

Embora as ICDRA tenham temas diferentes, acabam por ser sempre discutidos os pontos fulcrais dos desafios dos sistemas regulamentares.

Os medicamentos biológicos, as Boas Práticas Regulamentares, de Fabrico ou de Farmacovigilância, os medicamentos à base de plantas, a regulamentação em ensaios clínicos e a gestão de crises de Saúde Pública são exemplos de tópicos constantes nas várias edições, mas que são debatidos à luz das prioridades atuais e de perspetivas distintas, consoante os temas das ICDRA.

A 18ª edição da ICDRA ocorreu em Dublin, na Irlanda, entre os dias 5 e 7 de setembro de 2018, com o tema *Smart Safety Surveillance* – o ciclo de vida do medicamento e a promoção da segurança dos produtos farmacêuticos. Contou com diversos painéis que permitiram avaliar o ponto de situação dos sistemas regulamentares e de que modo poderiam ser consolidados, analisar os progressos e alterações nas redes regulamentares regionais e qual o papel dos reguladores nos ensaios clínicos, numa perspetiva de segurança dos pacientes e na contenção das resistências antimicrobianas. Para além destes, teve ainda um painel dedicado à harmonização, esforços comuns e confiança na farmacovigilância. Terminou com uma sessão dedicada à consolidação das recomendações obtidas através da ICDRA (38). Focou-se no fortalecimento da vigilância dos medicamentos após a sua entrada no mercado e na análise dos sistemas que suportam essa mesma vigilância, mas também permitiu realçar o papel da OMS para facilitar o acesso ao medicamento em situações de emergência de Saúde Pública. Para tal, foi sugerida a criação de um procedimento para elaborar a Listagem de Uso de Emergência (*Emergency Use Listing*), com vacinas, terapêuticas e diagnósticos *in vitro* ainda não autorizados, que poderão ser úteis em situação de emergência de Saúde Pública. Assim, o propósito do procedimento de Listagem de Uso de Emergência é definir as etapas que a OMS deve seguir para estabelecer a elegibilidade de produtos farmacêuticos não legalizados para pertencer a essa listagem e a informação essencial requerida para tal. Para além disso, deve ainda facilitar a comunicação entre a indústria farmacêutica responsável pela produção desses medicamentos e as autoridades reguladoras, para apoiar o processo de transição entre a aprovação para uso de emergência e a aprovação nos diversos países.

Embora tenha sido sugerida na 18ª ICDRA a criação de novas ferramentas de harmonização regulamentar, foi também incentivada a utilização das já existentes, como o modelo eletrónico de Certificação de Produtos Farmacêuticos (CPP), as plataformas de partilha de informação, ou até mesmo o Plano de Ação Global (GAP) perante as resistências antimicrobianas (39).

Um dos objetivos da OMS é alinhar estas recomendações num plano de trabalho, que integre o *feedback* recebido e que garanta consistência com os vários fluxos de trabalho. Este plano de trabalho seria apresentado na 19ª ICDRA, no ano de 2020. Esta conexão entre as várias edições tem-se vindo a registar frutífera, uma vez que a ICDRA funciona sobretudo como uma ferramenta de procura de soluções, seguida da sua implementação e, por fim, análise do *feedback* na conferência seguinte. Na 18ª edição foi ainda reiterada a continuação da utilização da *Global Benchmarking Tool (GBT)*, que representa o sistema primário através do qual a OMS avalia os sistemas regulamentares globais (39). Esta recomendação veio dar continuidade à recomendação da 17ª edição, na qual foi sugerida a criação da *Global Benchmarking Tool* com base na resolução 67.20 da Assembleia Mundial da Saúde, sobre o fortalecimento dos sistemas regulamentares do medicamento (38).

5.1 A *Global Benchmarking Tool (GBT)*

A *Global Benchmarking Tool - GBT* remete para o ano de 1997, durante o qual a OMS iniciou a sua atividade de avaliação dos sistemas regulamentares para as vacinas. Desde então, esta atividade expandiu-se a outras áreas do medicamento e várias ferramentas foram criadas para realizar essa avaliação. Em 2014 começou a planear-se a unificação de todas elas, o que culminaria com a implementação da GBT, num período experimental, na 17ª ICDRA, em 2016.

Esta ferramenta utiliza indicadores divididos em nove categorias, como a capacidade dos sistemas de gestão de risco e qualidade. Introduce também o conceito de níveis de maturidade (ML, adaptados da ISO 9004), permitindo que a OMS avalie os sistemas regulamentares regionais e dos Estados-membros em níveis de 1 a 4. O nível 1 indica a presença de apenas alguns elementos de um sistema regulamentar, enquanto que o nível 4 remete para um sistema regulamentar funcional e avançado, com melhorias contínuas. Pretende-se que a GBT seja aplicada na avaliação⁶ das autoridades regulamentares inseridas na lista de *WHO-Listed Authorities*, que se encontrem no ML 3 ou 4, para que sejam utilizadas como autoridades reguladoras de referência para o fortalecimento dos restantes sistemas regulamentares.

No panorama atual, a GBT é utilizada para avaliar os sistemas regulamentares no âmbito dos medicamentos, medicamentos derivados do plasma e vacinas, no entanto pretende-se que num futuro próximo seja também utilizada para os teste *in-vitro* e dispositivos médicos (38). A principal inovação e vantagem da GBT prende-se com o facto de não constituir apenas uma

⁶ O processo de avaliação de potenciais WLA (WLA Framework) encontra-se em desenvolvimento, e prevê-se a sua finalização e implementação em 2021.

introspectiva da OMS ao nível dos seus processos de avaliação e atualização regulamentar, mas sim uma coordenação desses com as iniciativas externas. A GBT veio assim substituir todas as ferramentas de análise de NMRA utilizadas previamente pela OMS. Os procedimentos que constituem a GBT representam os meios primários que a OMS implementou em resposta à resolução 67.20 da Assembleia Mundial da Saúde – Fortalecimento dos sistemas regulamentares. A sua implementação permite obter um panorama atual em termos de evolução dos sistemas regulamentares, o que torna mais fácil a gestão de esforços e de aplicação de recursos para concretizar a resolução (40).

O problema das disparidades (verificadas Figura 5), é que quando um dos países com nível de maturidade mais baixo pretende introduzir os seus produtos de saúde no mercado, encontra as mais variadas situações regulamentares, procedimentos pouco claros e atrasos frequentes no acesso a medicamentos essenciais. Isto resulta em limitações na inovação, aumento dos custos dos medicamentos e de problemas como a contrafação (41).

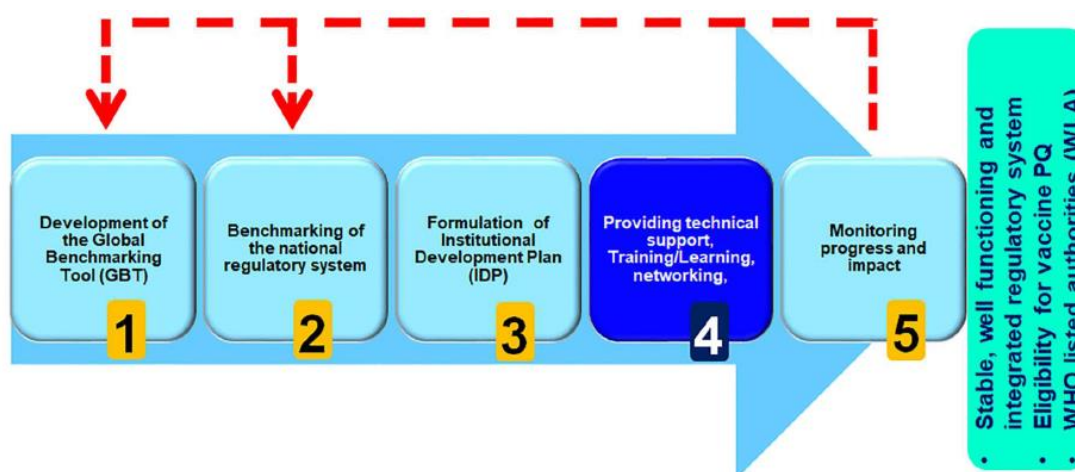


Figura 4 A abordagem de capacitação das NMRA é feita em 5 passos. Fonte: Adaptado de *Khadem A, OMS. WHO Regulatory Systems Strengthening Programme. 2019 (40).*

A intervenção da OMS não passa apenas pelo incentivo à utilização da GBT e em proporcionar uma estrutura com que as NMRA se possam autoavaliar, mas também por realizar a sua própria avaliação da autoridade em questão. A OMS é também responsável por conferir o apoio técnico, através de formações e treinos de capacitação, que permitem pôr em prática o plano de desenvolvimento do sistema regulamentar de cada país. Existem já registos de sucesso resultantes da aplicação da GBT, como é o caso da Tanzânia, que após um acompanhamento

próximo pela OMS baseado em 251 sub-indicadores, se tornou o primeiro país africano a ter um sistema regulamentar funcional e eficaz (ML 3).

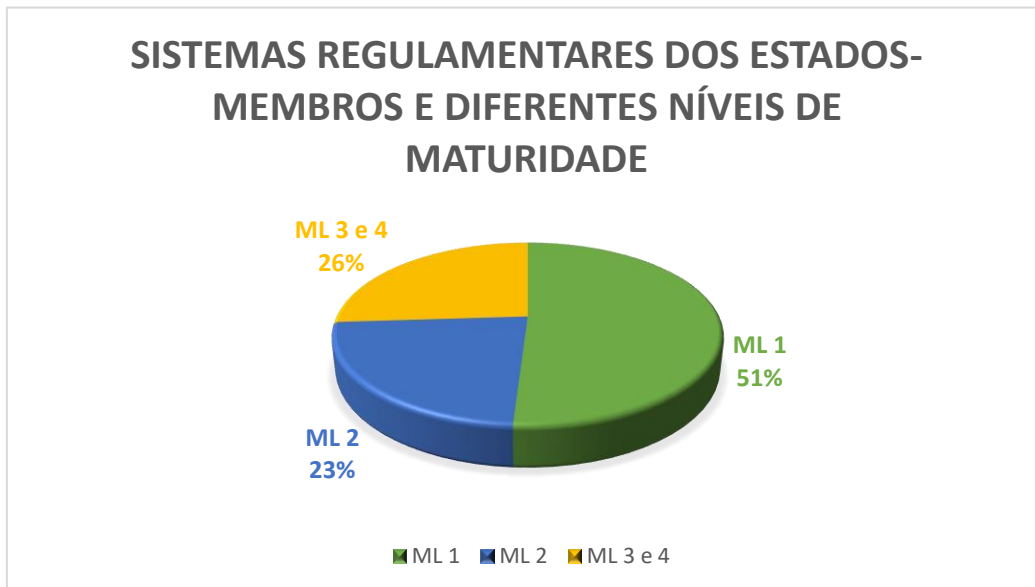


Figura 5 Segundo dados de 8 de fevereiro de 2019, eram 100 os Estados-membros cujo sistema regulamentar se encontrava no nível mais baixo de maturidade. No ML 2, encontravam-se 44 Estados-membros da ONU. Os ML 3 e 4 incluíam um total de 50 países. Adaptado de *Khadem A, OMS. WHO Regulatory Systems Strengthening Programme. 2019.*

Espera-se que a utilização da GBT e, conseqüentemente, a criação de *WHO-Listed Authorities*, venha trazer benefícios importantes para a harmonização regulamentar, como a criação de um sistema robusto global que promova a confiança entre as autoridades e o uso correto dos recursos, a entreaajuda na tomada de decisões de aquisição de medicamentos e equipamentos de saúde e aumentar o número de autoridades que contribuam para o Programa de Pré-qualificação, da OMS (40).

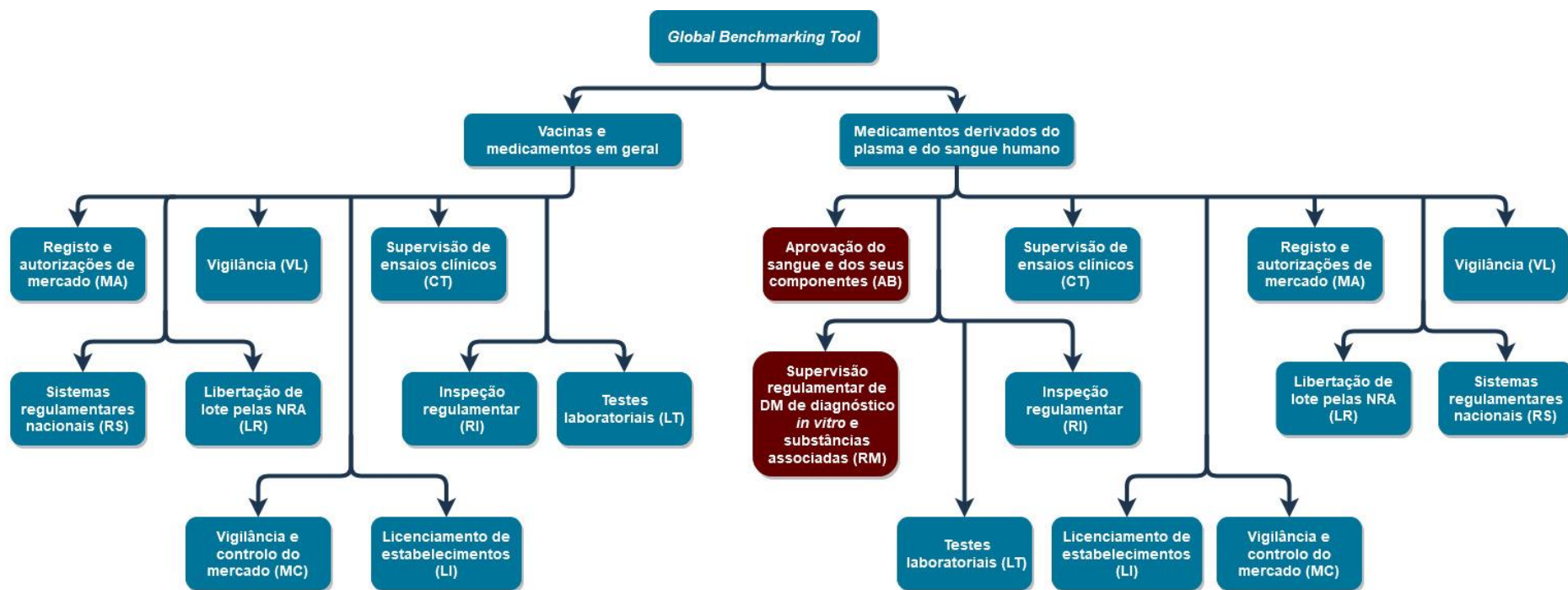


Figura 6 - Organização atual das categorias de avaliação dos sistemas regulamentares englobadas na *Global Benchmarking Tool*. A componente desta estrutura que engloba as vacinas e medicamentos em geral é denominada de GBT, enquanto que a dos medicamentos derivados do plasma e do sangue humano é denominada GBT + blood. Adaptado de OMS., *WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems* (38).

6 Referenciais de Qualidade do Medicamento

6.1 Referenciais de Qualidade do Medicamento pertencentes à OMS

6.1.1 Farmacopeia Internacional

A Farmacopeia Internacional, emitida pela OMS, é uma compilação de procedimentos recomendados para a análise, doseamento e determinação de substâncias ativas e formas farmacêuticas. Fornece especificações internacionais de qualidade e métodos de doseamento, servindo de guia a qualquer Estado-membro que pretenda cumprir os requisitos ao nível da produção de fármacos (42).

Os padrões emitidos pela farmacopeia são usados para verificar que os produtos farmacêuticos em circulação obedecem a especificações técnicas oficiais ao nível de qualidade, bioequivalência, estabilidade e informação na rotulagem. Este controlo facilita a deteção de produtos que não cumprem as especificações, incluindo produtos ilícitos e de contrafação, mas não dispensa a avaliação regulamentar dos dados do produto para assegurar que a produção e controlo de qualidade dos medicamentos são feitos de acordo com padrões de qualidade aceites internacionalmente. Ou seja, enquanto os ensaios da farmacopeia nos permitem testar a qualidade das matérias primas e do produto final, em qualquer momento durante o tempo de armazenamento, esse controlo não dispensa a verificação de que todo o processo de produção é feito de acordo com as normas exigidas (43).

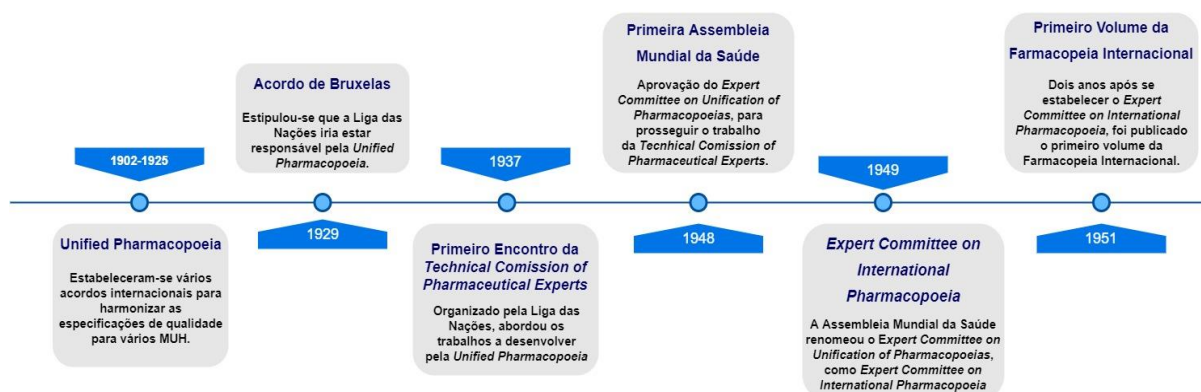


Figura 7 Evolução dos esforços de harmonização das especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos e dos seus requisitos de produção. Adaptado de OMS. *World Pharmacopoeias move towards increased global co-operation, 2020* (46)

Existem, atualmente 46 farmacopeias em todo mundo, podendo ser regionais (como a Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Africana ou a Farmacopeia Mercosul) ou nacionais (como a Farmacopeia Portuguesa), que evoluíram separadamente, resultando em diferenças nos padrões exigidos. A necessidade de cumprir diferentes requisitos entre países diferentes resulta em atrasos e custos adicionais no caso de medicamentos destinados ao mercado internacional, dificultando o acesso aos mesmos.

Assim, desde 1948, a OMS tem coordenado o processo de aproximação das diversas farmacopeias existentes a nível global (nomeada para liderar esse processo pelo atual Comité de Especialistas da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas), sendo a Farmacopeia Internacional uma das ferramentas utilizadas para alcançar essa convergência. Em 1989, e em paralelo com a génese da ICH, foi criado o Grupo de Discussão das Farmacopeias (do inglês, *Pharmacopoeial Discussion Group* - PDG), pelas Farmacopeias Japonesa, Europeia e dos Estados Unidos da América, para discutir áreas de harmonização entre elas. Posteriormente, a OMS juntou-se ao PDG enquanto membro observador (44). Ao abranger regiões não pertencentes ao PDG, a OMS poderia assim guiar os seus Estados-membros de acordo com os tópicos de harmonização nele discutidos, criando condições para que este processo de harmonização acontecesse a nível global e não apenas nas regiões do Japão, Europa e Estados Unidos da América (43).

As principais atividades do PDG têm sido ao nível da harmonização retrospectiva dos capítulos gerais e monografias já existentes. No entanto, a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia dos Estados Unidos da América encontram-se a desenvolver um projeto piloto para harmonização prospetiva (45).

Ao disponibilizar a Farmacopeia Internacional de forma gratuita para todos os seus Estados-membros, a OMS promove o acesso a medicamentos de qualidade para todos, uma vez que muitos dos medicamentos incluídos na Farmacopeia Internacional, não são mencionados noutras Farmacopeias, por não serem utilizados em determinada região ou por o seu controlo de qualidade não ser considerado uma prioridade para as autoridades competentes locais.

Desde a publicação do seu primeiro volume, em 1951, a Farmacopeia Internacional tem vindo a focar-se nas necessidades dos países em desenvolvimento, com base na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, ou seja, dando prioridade aos medicamentos que satisfazem as necessidades da maioria da população. Porém, as prioridades mais recentes incidem em novos agentes terapêuticos para doenças mais prevalentes em países em desenvolvimento, como o HIV/SIDA, tuberculose ou a malária. O planeamento para atualizar as monografias de

modo a englobarem estas novas prioridades tem sido alinhado com as necessidades do Programa da Pré-qualificação da OMS.⁷

Apesar de liderar o processo de harmonização das farmacopeias desde 1948, foi apenas em 2012 que a OMS convocou o *First International Meeting of World Pharmacopoeias*. Este encontro, realizado em Genebra, reuniu representantes de 23 farmacopeias de todo o mundo (44). Em 2020 realizou-se a 11ª edição desta conferência internacional.

Embora o objetivo destes encontros seja a harmonização dos requisitos das farmacopeias, as suas prioridades têm vindo a ajustar-se. No encontro de 2012, o foco era o desenvolvimento de boas práticas – *Good Pharmacopoeial Practices* (GPhP) – que promovessem a partilha de trabalhos e o reconhecimento de monografias entre diferentes farmacopeias. No entanto, verificou-se alguma dificuldade em proceder a esta harmonização de forma retrospectiva, ou seja, nas monografias já existentes, pelo que o foco passou a ser a harmonização das novas alterações e dos textos a adicionar posteriormente (43).

Por sua vez, na 11ª edição do *International Meeting of World Pharmacopoeias* (IMWP), em 2020, organizado pela OMS e pelo EDQM, em Estrasburgo, foi apresentado pelo PDG (no seguimento dos trabalhos da 10ª edição) uma estrutura de partilha de informação entre o PDG e os restantes membros do IMWP. Este plano de comunicação foi aceite e concordou-se que seria testado durante um ano. Para além disto, os representantes das farmacopeias presentes no encontro partilharam atualizações quanto às respostas que estariam a dar relativamente à contaminação de medicamentos por N-nitrosamina⁸, de modo a facilitar o alinhamento das considerações dadas pelas várias farmacopeias como apoio às NMRA (46).

Os constantes avanços científicos levam à necessidade de atualizar de forma regular as farmacopeias, sendo realizadas adendas e revisões parciais. Frequentemente, as farmacopeias dos diversos países incorporam essas revisões e adendas feitas pela Farmacopeia Internacional. Essa interligação é, inclusive, prevista por lei, assumindo a Farmacopeia Internacional um estatuto legal cada vez que as legislações dos vários Estados-membros a mencionam na sua legislação. Tomemos por exemplo a Indonésia – a Farmacopeia da Indonésia encontra-se referida na legislação, nomeadamente no Ato da República da Indonésia Número 36, de 2009,

⁷O *WHO Prequalification Programme* é um serviço da OMS, estabelecido em 2001, que visa facilitar o acesso a medicamentos que vão ao encontro de padrões convergentes de qualidade, segurança e eficácia, para o HIV/SIDA, a malária e a tuberculose.

⁸ Em 2020 foi lançado um alerta pela FDA sobre os resultados de testes feitos a formulações de comprimidos de libertação prolongada de metformina, que indicavam valores de N-nitrosodimetilamina, uma impureza carcinogénica, acima dos limites aceitáveis (que não devem exceder os 96 nanogramas por dia).

Artigo 105, mas encontram-se também abrangidas pela legislação a Farmacopeia Internacional e a Farmacopeia dos Estados Unidos.

A existência da Farmacopeia Internacional proporciona ainda à OMS a oportunidade de comentar os rascunhos de todas as farmacopeias dos seus Estados-membros e de participar em reuniões de revisão, consultoria e perícia às mesmas. Deste modo, a OMS consegue orientar as monografias da Farmacopeia Internacional para que vão ao encontro das necessidades e atualizações feitas nas restantes farmacopeias. Por exemplo, as diretivas da União Europeia afirmam que as monografias da Farmacopeia Europeia devem ser aplicadas a todas as substâncias, formas farmacêuticas e preparações nela contidas. Ao ser observadora das reuniões de revisão da Farmacopeia Europeia, a OMS consegue alinhar a Farmacopeia Internacional com essas mesmas diretrizes. Os países que posteriormente incorporem as recomendações da Farmacopeia Internacional que se encontrem harmonizadas com a Farmacopeia Europeia terão maior facilidade na circulação dos medicamentos abrangidos por essas monografias para a União Europeia, uma vez que os seus métodos de validação, controlo de qualidade ou produção são comuns. Existem diversos projetos especiais da OMS para cobrir a garantia de qualidade de medicamentos em todo o mundo, ou seja, que envolvem a colaboração da Farmacopeia Africana, Inglesa, Chinesa, Europeia e o PDG (que inclui o Japão, a Europa e os Estados Unidos da América).

Durante a *International Conference for Drug Regulatory Authorities (ICDRA)* discutem-se vários tópicos de harmonização na área do medicamento, entre os quais a harmonização das farmacopeias. Dos encontros paralelos e precedentes à 4ª ICDRA, surgiram recomendações de colocar a Farmacopeia Internacional na agenda dessa mesma edição. Deste modo, foram-se encorajando os esforços de harmonização da OMS para criar padrões de referência, especialmente para os medicamentos que ainda não tinham monografias, de modo a combater a contrafação, reforçando a ligação entre a OMS, a Farmacopeia Internacional, bem como as restantes farmacopeias e as autoridades reguladoras nacionais. Desde então, a Farmacopeia Internacional tem constado na agenda da ICDRA de forma regular.

A rede de colaboração da Farmacopeia Internacional com as diversas farmacopeias existentes é bastante extensa e tem resultados visíveis em termos de adaptação dos textos publicados às necessidades atualizadas das diferentes regiões. Por exemplo, da colaboração entre a Farmacopeia Internacional e da Farmacopeia Britânica, resultaram 3 novos textos em 2010. Também a cooperação entre a Farmacopeia Internacional e o PDG resultou em 12 novos métodos gerais de análise de compostos, adotados em 2011 pela Farmacopeia Internacional.

Assim, tendo a capacidade de orientar e influenciar os textos oficiais publicados numa vasta área global, a OMS, através da farmacopeia, enquanto órgão internacional, consegue responder às necessidades de controlo de qualidade dos laboratórios de farmacovigilância pós-mercado. Os custos desta análise são tidos em conta, especialmente nos países em desenvolvimento, mas exigindo sempre padrões apropriados (45).

A harmonização entre as várias farmacopeias não se baseia apenas na atualização dos textos publicados, mas também no alinhamento das respostas dadas em situações de emergência de Saúde Pública, como o caso da sulfonilamida⁹ (1937), da talidomida,¹⁰ (1962), ou do vírus SARS-CoV-2 (2020). Neste contexto, foi lançado um alerta de cooperação entre a Farmacopeia Britânica, Farmacopeia dos Estados Unidos, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Internacional, Farmacopeia Indiana, Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana, entre outras, com o objetivo de colaborarem para apoiar a resposta às necessidades das entidades de saúde pública, incluindo as indústrias de produtos de saúde, as entidades reguladoras e o seus *stakeholders*. Desta colaboração, resultou uma lista de monografias mapeadas que incluem fármacos que foram investigados para o tratamento da COVID-19 (47).

6.1.2 Boas Práticas de Fabrico (GMP)

As Boas Práticas de Fabrico (do inglês, *Good Manufacturing Practices – GMP*) são a componente dos *Technical Report Series* da OMS que assegura que os produtos farmacêuticos são produzidos sob padrões controlados e apropriados às especificações do medicamento, sendo importantes no processo de garantia de qualidade. Visam diminuir os riscos inerentes à produção farmacêutica, que podem ser categorizados, de forma geral, em dois grupos principais: contaminação cruzada e rotulagem falsificada (48).

O primeiro texto preliminar de GMP da OMS foi adotado em 1968. Em 1969, quando a Assembleia Mundial da Saúde recomendou a adoção da primeira versão do sistema de certificação da OMS na qualidade dos produtos do mercado global, aceitou as GMP's como parte integrante deste sistema.

Entre as Boas Práticas de Fabrico da OMS, podemos encontrar documentos como as Boas Práticas de Fabrico para produtos farmacêuticos: princípios básicos, Boas Práticas de Fabrico

⁹ A preparação de uma formulação de sulfonilamida, em 1937, cuja composição incluía 70% de dietilenoglicol, que pode ser fatal, levou a uma intoxicação em massa nos Estados Unidos.

¹⁰ A talidomida é uma substância com propriedades anti-inflamatórias, sedativas e hipnóticas, que surgiu na Alemanha e foi utilizado por diversas mulheres em fase de gestação para o tratamento dos enjoos. Mais tarde veio-se a verificar a sua teratogenicidade, tendo nascido cerca de 100 mil bebés com malformações.

para excipientes farmacêuticos, Boas Práticas de Fabrico para produtos biológicos, Boas Práticas de Fabrico para produtos farmacêuticos estéreis, entre muitos outros (49). A sua aprovação é feita através de grupos de trabalho constituídos por inspetores responsáveis pelas GMP's, após apresentação na Assembleia Mundial da Saúde e discussão pelo Comité de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas, de acordo com o processo supramencionado na Figura 3.

As GMP promovem que os processos de produção estejam claramente definidos e sejam revistos sistematicamente, culminando num sistema de melhoria contínua que depende também da auto-inspeção dos fabricantes e da fiscalização externa. Apelam à qualificação e validação dos medicamentos produzidos em laboratórios apropriados e listam os recursos necessários a uma produção de acordo com as Boas Práticas, nomeadamente a presença de pessoal qualificado e formado, infraestruturas e equipamentos adequados, instruções de trabalho e procedimentos aprovados. É também objetivo das GMP estabelecer a necessidade de manter registos de todo o processo de produção, que permita assegurar a rastreabilidade de cada lote, bem como a implementação de sistemas de recolha de lotes quando necessário. De acordo com as GMP, as queixas relativas à qualidade dos medicamentos são examinadas, as causas dos defeitos de qualidade são investigadas e deverão ser tomadas medidas para as colmatar (50).

O principal problema ao nível do sistema de GMP passa pelo facto da sua adesão por parte dos diversos países ser voluntária, tendo o país em questão a capacidade de escolher qual a edição de GMP que pretende adotar. Isto conduz a disparidades ao nível do número da edição dos documentos nos diferentes países, o que obriga à análise das mesmas e a estabelecer acordos de reconhecimento mútuo entre os vários países (49). Adicionalmente, a implementação de tecnologias PAT (do inglês *process analytical technology*) direcionadas para uma abordagem de *quality by design*, com gestão de risco e variabilidade, permite o registo de dados ao longo de múltiplas unidades do processo, que podem ser utilizados em prol da melhoria e atualização das GMP. O controlo de qualidade fica assim aliado à monitorização em tempo real. Tendo os Estados-membros níveis de avanço tecnológico distintos, a OMS deve acompanhar proximamente a inovação nas tecnologias PAT, de modo a conseguir transmitir o seu impacto na melhoria dos processos aos países com menor capacidade de as implementar em primeira instância, orientando-os nesse sentido (51).

6.1.3 Programa da OMS para Pré-Qualificação de Medicamentos

O Programa da OMS para Pré-Qualificação de Medicamentos (do inglês, WHO *Prequalification of Medicines Programme* -PQP é um programa destinado à pré-qualificação dos medicamentos, o único que abrange a sua garantia de qualidade a nível global. Assegura que os medicamentos distribuídos às regiões com recursos limitados, através da UNICEF, da UNITAID e do Fundo Global de Combate à SIDA, Tuberculose e Malária, têm padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia.

Na fase 1 do processo, o PQP convida as indústrias farmacêuticas a submeterem uma declaração de interesse (*Expression of Interest – EOI*), para avaliação do medicamento. De seguida, na fase 2, a empresa da indústria farmacêutica submete o dossier técnico do medicamento, com dados relativos à pureza das substâncias ativas e excipientes, dados sobre o produto acabado (como informação sobre a sua estabilidade) ou resultados dos testes de bioequivalência. Na fase 3, é realizada uma avaliação pelos peritos da OMS e pelos colaboradores das NMRA. Na fase 4, procede-se a uma inspeção aos locais de produção e centros de investigação que foram contratados para realizar os ensaios clínicos do medicamento. Por fim, na fase 5, é tomada a decisão de incluir ou não o medicamento na lista de medicamentos pré-qualificados pela OMS (Figura 8).



Figura 8 O processo de pré-qualificação de medicamentos apresenta cinco fases distintas. Não pré-qualifica apenas os medicamentos, mas também as substâncias ativas e excipientes utilizados nas preparações farmacêuticas distribuídas e ainda os laboratórios de controlo de qualidade, através de um processo detalhado de avaliação dos produtos finais e dos processos de produção dos mesmos. Adaptado de OMS.

Prequalification of medicines by WHO [Internet]. 2013 (52)

Os medicamentos passíveis de serem candidatos a integrarem o PQP são os que se encontram na Lista da OMS de Medicamentos Essenciais da OMS ou cujos dados e documentação foram submetidos para avaliação para a integrarem, e ainda, os que são recomendados pelas *guidelines* de tratamentos da OMS.

A quantidade e qualidade da informação disponibilizada influencia a duração do processo de PQP, podendo este demorar três ou mais meses. Após uma decisão positiva, são realizadas, regularmente, reinspeções para garantir que os medicamentos e os locais de produção se mantêm dentro dos requisitos e os processos são os adequados, mesmo após quaisquer alterações.

O PQP permite garantir a qualidade dos medicamentos distribuídos em regiões cujos processos de avaliação ainda têm limitações. Para além disso, tem uma componente de capacitação dos colaboradores das autoridades regulamentares nacionais dos países dessas regiões, através da organização de formações e da oferta de um posto rotativo de três meses, na sede da OMS, que permite transmitir conhecimentos técnicos que podem, posteriormente, ser transmitidos dentro das NMRA dos países em desenvolvimento.

Adicionalmente, o M disponibiliza assistência técnica às indústrias farmacêuticas e laboratórios de Controlo de Qualidade. Tal não acontece diretamente através dos especialistas envolvidos no PQP, mas através de peritos que realizam auditorias e formações através da OMS, com o objetivo de resolver problemas técnicos específicos (52).

6.2 Referenciais de Qualidade do Medicamento extra-OMS

6.2.1 PIC – Convenção de Inspeção Farmacêutica

Estabelecida em 1970, pela *European Foreign Trade Association* (EFTA), tratou-se de uma convenção formal entre vários países, cujos membros iniciais eram a Áustria, a Dinamarca, a Finlândia, a Islândia e o Reino Unido. Esta iniciativa traduzia-se numa tentativa de desenvolver normas comuns entre os estados membros. Os seus objetivos eram o reconhecimento mútuo e formação dos inspetores, a harmonização dos requisitos GMP, a uniformização dos sistemas de inspeção e a partilha de informação.

Ao ser um tratado internacional, demorava muito tempo a que os assuntos fossem formalmente discutidos e ultrapassassem todas as etapas até que fossem tomadas decisões pela PIC. Para além disso, existiam incompatibilidades legais que impediam a adição de novos países, o que por si só iria contra os objetivos da harmonização. Foram assim necessárias alternativas mais práticas e que facilitassem o processo de comunicação, transmissão de informações e, conseqüentemente, tomada de decisões, como a PIC/S – Esquema de Cooperação na Inspeção Farmacêutica (53).

6.2.2 PIC/S – Esquema de Cooperação na Inspeção Farmacêutica

Trata-se de um sistema informal, estabelecido em 1995, que visa melhorar a colaboração internacional ao nível da Implementação das GMP's. Surgiu como uma extensão à Convenção de Inspeção Farmacêutica (PIC). Encontra-se disponível para as autoridades internacionais que tenham um sistema e inspeção comparável ao das GMP's e cujo sistema de qualidade seja centrado nos processos de fabrico, de acordo com a ISO 9001.

O seu principal objetivo é estabelecer procedimentos de inspeção que sejam consensuais e mundialmente harmonizados, desenvolver e promover padrões de GMP's similares, formar e avaliar as autoridades reguladoras nacionais e os inspetores de GMP' e dar diferentes oportunidades de especialização. Facilita, assim, a cooperação e o *networking* entre as autoridades competentes. É neste âmbito, da formação dos inspetores, que a relação entre a OMS e a PIC/S incide, através da troca de informação, da participação de membros da OMS nas reuniões da PIC/S e também o inverso. Não só a OMS, mas também todas as outras organizações com parceria com a PIC/S, frequentemente assistem às reuniões da PIC/S.

O primeiro *PIC/S GMP Guide* foi elaborado com base nas GMP já estabelecidas pela OMS, marcando assim o início da relação entre ambas. No entanto, esta relação tida entre as duas entidades não representa uma obrigação legal e embora sejam assinados pela Organização Mundial de Saúde, os termos do acordo de cooperação entre ambas as partes não se aplicam automaticamente aos Estados-Membros da OMS nem aos membros da PIC/S, mas sim às relações entre ambas. A OMS serve assim como elo de ligação para a cooperação e entreajuda de países que não se encontram abrangidos pela mesma organização, constituindo uma ferramenta de apoio e não uma obrigatoriedade. No fundo, a OMS estabelece-se uma vez mais com um papel observacional, à semelhança do que acontece com a ICH, mas inclui também nos seus *Expert Meetings* membros da PIC/S que, de outro modo, não lhes teriam acesso, o que fomenta a troca de informação e a partilha de dados críticos para a harmonização regulamentar (54).

6.2.3 Conselho Internacional de Harmonização

O Conselho Internacional de Harmonização - anteriormente denominado de Convenção Internacional de Harmonização (ICH), estabeleceu-se como organização internacional a 23 de outubro de 2015, após vários anos de elaboração de *guidelines* bem sucedidas na harmonização do desenvolvimento farmacêutico (55).

A necessidade de harmonização da avaliação da qualidade dos medicamentos foi surgindo ao longo do tempo, muitas vezes associada a tragédias ocorridas com a libertação de certos fármacos no mercado (ex. talidomida). O Conselho da Europa foi pioneiro na harmonização da regulamentação, na década de 80, e os bons resultados obtidos levaram à discussão das possibilidades de harmonização entre a Europa, o Japão e os Estados Unidos da América. No entanto, foi apenas na Conferência das Autoridades Reguladoras de Medicamentos da OMS, ocorrida em Paris no ano de 1989, que os planos de ação nesta área começaram a ser concebidos e postos em prática. Pouco tempo depois, as várias entidades envolvidas abordaram a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA) para discutir uma iniciativa conjunta do setor regulador sobre a harmonização internacional, sendo assim originada a ICH.

A OMS é por vezes descrita como tendo um papel de observador na ICH, com a particularidade de abranger países e regiões que a ICH não contempla. Poder-se-á clarificar o papel da ICH, dizendo que esta acaba por ser fulcral na harmonização entre três regiões principais (Japão, EUA e Europa), sendo o seu objetivo principal a harmonização das práticas e dos padrões entre elas. A OMS, sendo mais abrangente e não sendo destinada especificamente à harmonização regulamentar, como a ICH, mas sim à promoção do estado máximo de saúde em geral e ao combate às desigualdades no acesso à saúde a nível global, acaba por adotar um papel informativo para países com menor *guidance* a nível regulamentar e com debilidades técnicas mais evidentes. Num contexto prático, a ICH acaba por influenciar muitas das orientações que a OMS transmite posteriormente num contexto mais abrangente.

No entanto, o papel da OMS nesta conexão tem sido questionado, relativamente à sua relevância, uma vez que na prática essa ligação acaba por não estar ao encargo da OMS, pois muitos dos países que não pertencem à ICH desejam na mesma implementar as *guidelines* que dela originam, sem que para tal seja necessária a intervenção da Organização Mundial de Saúde.

As *guidelines* elaboradas pela OMS, publicadas com o objetivo de serem ferramentas de apoio, acabam por considerar as conclusões alcançadas na ICH. No entanto, não é só a OMS que observa e encontra vantagens nesta relação com a ICH. Tendo uma extensão maior, a OMS permite realizar estudos e pesquisas de informação nos seus Estados-Membros, inclusive os que não pertencem à ICH, que são úteis para a formulação das *guidelines*, dando acesso a dados que seriam mais difíceis de obter para a ICH, caso não existisse a intervenção da OMS. Por exemplo, no *WHO Technical Report Series*, nº 1010, 2018, é apresentado um texto publicado pela ICH no seu website, a propósito da remoção da *guideline Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV*, que descrevia as condições para a

realização de testes de estabilidade em países localizados em zonas climáticas III (quentes e secas) e IV (quentes e húmidas). Nesse texto, é dito que “a OMS realizou um estudo entre os seus Estados-Membros, para se chegar a um consenso acerca do estabelecimento da humidade relativa de 30°C/65% como condições de armazenamento a longo prazo para regiões quente e húmidas”. É assim observável que os estudos realizados pela OMS são utilizados pelas iniciativas de harmonização regulamentar para a atualização das suas *guidelines*, de modo a estarem mais adequadas às variações das condições de produção ou armazenamento dos medicamentos e, desse modo, mais aptas à globalização do mercado farmacêutico. (56)(57)

Foi publicado, pela OMS, um relatório acerca do impacto da implementação de *guidelines* ICH em países não abrangidos pela ICH. Este relatório provém de um encontro entre entidades reguladoras do medicamento que trabalham com a OMS, ocorrido em 2001. Neste encontro, foram postos sob análise os diversos esforços realizados internacionalmente no sentido de harmonizar os requisitos regulamentares na prática farmacêutica, em relação às normas estabelecidas na ICH. Do encontro resultaram recomendações para que a OMS mantivesse uma posição de observador no Comité de Direção da ICH, mas adotando um papel mais proativo. Outra das recomendações passava pela necessidade da OMS estabelecer um mecanismo de revisão e elaboração de *guidelines* ICH de modo a produzir *guidelines* da OMS, e também de aconselhar acerca dos benefícios e riscos da implementação das diretrizes ICH selecionadas sobre a qualidade de medicamentos e o possível impacto das atividades de harmonização da farmacopeia nas regiões abrangidas pela ICH de acordo com padrões para a produção de medicamentos genéricos em países não-ICH (58).

7 Intervenção da OMS nas iniciativas de harmonização regulamentar “região-específicas”

Com o aumento da consciencialização sobre os benefícios da harmonização regulamentar, nomeadamente o facto das discussões técnicas e a troca de ideias fortalecerem a capacidade de expandir o acesso a medicamentos essenciais ou filtrar produtos não seguros mais facilmente, as entidades reguladoras criaram iniciativas de harmonização regulamentar “região-específicas”. Estas iniciativas foram primeiro criadas pelos países mais favorecidos, tendo os países com menos recursos iniciado este processo vários anos mais tarde. Os resultados imediatos destas iniciativas traduzem-se na eliminação dos testes “*country-specific*” (testes implementados especificamente em cada país), na diminuição das lacunas (ou *gaps*) na interpretação de dados e ainda na diminuição dos custos para as empresas farmacêuticas devido à necessidade de criar apenas um conjunto de dados e documentação para submissão em diferentes países.

Para além da ICH, já abordada neste documento, têm sido estabelecidas em diferentes partes do mundo outras iniciativas, mesmo por países menos favorecidos, tais como:

- Mercosul¹¹;
- *Pan-American Network for Drug Regulatory Harmonization* (PAN – DRH);
- *East African Community* (EAC);
- Zazibona¹²;
- *Eurasian Economic Union*;
- *Gulf Cooperation Council*;
- *Association of Southeast Asian Nations* (ASEAN);
- *Asia-Pacific Economic Cooperation* (APEC).

Tomemos como exemplo dos benefícios desta cooperação os membros da ASEAN. As discussões técnicas que partiram desta iniciativa aprofundaram de tal forma o tema dos testes de estabilidade que levaram a uma revisão das *guidelines* da OMS, o que permitiu que estas passassem a incorporar condições de armazenamento de medicamentos mais apropriadas para

¹¹ Mercado Comum do Sul. Organização política e económica que engloba a Argentina, o Brasil, o Paraguai, o Uruguai e a Venezuela.

¹² Processo de colaboração entre as autoridades nacionais reguladoras do medicamento de 14 países da região da África Austral, incluindo Zimbabué, Botsuana, Namíbia e Zâmbia, que avaliam conjuntamente os medicamentos para efeitos de registo e autorização de introdução no mercado.

regiões climáticas mais quentes e húmidas. A ASEAN inclui 10 países com diferenças significativas em termos de população, Produto Interno Bruto *per capita*, entre outras. Deste grupo de países, a Singapura é um produtor e exportador relevante de medicamentos biológicos¹³, enquanto que outros Estados-membros menos favorecidos da ASEAN não têm tanta relevância em termos de capacidade produtora. A ASEAN iniciou a harmonização no setor farmacêutico antes do ano 2000, através do Grupo de Trabalho de Produtos Farmacêuticos (do inglês, *Pharmaceutical Products Working Group* - PPWG), que faz parte do Comité Consultivo da Padrões e Qualidade da ASEAN (do inglês, *ASEAN Consultative Committee of Standards and Quality*) presidido pela Malásia. A principal diferença entre este e o processo de harmonização europeu prende-se com a ausência, entre os membros da ASEAN, de um “*common legal framework*”, que origina algumas limitações:

- O PPWG é obrigado a assegurar que as suas decisões são compatíveis com a legislação dos seus membros ao nível da produção;
- A Indonésia, a Malásia, a Singapura e a Tailândia são também membros da PIC/S, o que significa que as suas GMP devem ser equivalentes, por exemplo, às da União Europeia, dos Estados Unidos da América e da Austrália, o que leva a que os restantes membros da PPWG que não estejam na PIC/S tenham dificuldades a produzir segundo estes padrões internacionais.

Apesar destas limitações, a ASEAN conseguiu desenvolver um conjunto único de requisitos técnicos para obtenção da AIM, bem como várias *guidelines* internacionais para aplicação destes requisitos. Para concluir os benefícios desta harmonização, a ASEAN iniciou projetos de *joint assessment*, procedimentos formais nos quais a mesma candidatura é submetida em simultâneo aos países-membros. Segue-se a avaliação pelas NMRA, em conjunto, seguida da elaboração de um relatório de *joint assessment*. A decisão final é tomada por cada NMRA, individualmente, através do seu procedimento normal de tomada de decisão, mas com base no relatório conjunto e em considerações relevantes a nível nacional. As vantagens de fazer *joint assessments* são:

¹³ A indústria biofarmacêutica é a segunda maior do país, produzindo cerca de 16 mil milhões de euros em exportação. Segundo dados de março de 2020, 30 empresas internacionais escolheram instalar-se em Singapura, incluindo 8 das 10 principais empresas do setor. (70)

- a obrigatoriedade das NMRA estarem de acordo nos critérios de elegibilidade de medicamentos aceites no *Joint Assessment Procedure*, o que leva a discussões importantes acerca das prioridades de admissão;
- a obrigatoriedade das NMRA concordarem com os moldes de documentação dos dados, de elaboração de relatórios, o que leva a revisões importantes dentro de cada país;
- a comunicação entre os profissionais de cada ARN, cujos conhecimentos técnicos não se encontram ao mesmo nível entre cada país, permite a partilha de conhecimentos e a aprendizagem sobre os temas discutidos;
- a oportunidade de analisar as situações através de diferentes ângulos, para identificar problemas cuja relevância atribuída numa avaliação isolada não é a mesma que no sentido global. Por exemplo, a relação benefício/risco de um antimalárico não é a mesma num país endémico para a malária como a Myanmar (antiga Birmânia), que num país não-endémico como a Singapura. No entanto, as pessoas de Singapura facilmente viajam frequentemente para o Myanmar, o que leva à transmissão do vírus (59).

O papel da OMS estende-se para além destas iniciativas de colaboração regulamentar, trabalhando com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou a *Food and Drug Administration* (FDA), tendo ambas funções vinculativas, como a aprovação de medicamentos e a emissão de pareceres técnico-científicos sobre os mesmos.

A OMS tem a particularidade de ter estabelecido acordos de confidencialidade com autoridades regulamentares que a EMA não estabeleceu, o que permite fazer a ligação entre essas autoridades, ao ter conhecimento de informações de ambas as partes. A OMS consegue assim ter informações sobre a segurança, eficácia e qualidade de medicamentos já autorizados ou sob revisão na União Europeia, retirando daí considerações que pode recomendar aos seus Estados-membros ou, no sentido inverso, já pré-qualificados ou sob revisão pela OMS e assim, partilhar essas recomendações com a EMA, respeitando todos os termos de confidencialidade estabelecidos.

Dentro desses termos, está incluída a troca de informações entre a OMS e a EMA ao nível de dados de farmacovigilância após a entrada dos medicamentos no mercado, sobre reações adversas e recomendações de segurança, aconselhamento científico, processos de autorização de introdução no mercado relevantes para a Saúde Pública, classificação de medicamentos órfãos, planos de investigação pediátrica, dados sobre inspeções e relatórios de ensaios clínicos.

Em 2015, foi estabelecido um acordo para a transmissão direta de dados sobre suspeitas de reações adversas ocorridas na União Europeia para o Centro de Monitorização de Uppsala¹⁴.

A relação entre a OMS e a EMA não se foca apenas na farmacovigilância e partilha de informação relativamente aos países da União Europeia. Ambas colaboram para providenciar aconselhamento científico sobre medicamentos para mercados externos à União Europeia, caso se encontrem na categoria de medicamentos utilizados para prevenir ou tratar doenças de grande interesse para a Saúde Pública, como vacinas incluídas no Programa Expandido de Imunização (do inglês, *WHO Expanded Programme on Immunization*). Adicionalmente, desde 2014 que a EMA participa num projeto piloto desenvolvido pela OMS para facilitar o registo de medicamentos em países fora da União Europeia onde os recursos para as atividades regulamentares sejam limitados (60).

¹⁴ O Centro de Monitorização de Uppsala é uma fundação independente sem fins lucrativos, que funciona como centro de colaboração da OMS para monitorização internacional de fármacos.

8 Plano de Intervenção das Nações Unidas nas Substâncias Psicotrópicas

A intervenção das Nações Unidas ao nível das Substâncias Psicotrópicas é feita através de um grupo independente de especialistas na área das drogas e de fármacos. Este grupo avalia os riscos para a saúde e os benefícios do uso de substâncias psicoativas de acordo com a predefinição de critérios fixos, baseados em evidências de potencial dependência das substâncias, de abuso e probabilidade de ocorrência do mesmo, e as aplicações terapêuticas de cada substância. As recomendações do Comité de Especialistas em Dependência de Drogas e Medicamentos Psicotrópicos (do inglês, *Expert Committee on Drug Dependence - ECDD*) são apresentadas ao Secretário-geral das Nações Unidas pelo Diretor Geral da OMS e à Comissão de Narcóticos das Nações Unidas (CND). O CND reúne em março de cada ano em Viena para rever e analisar a situação global ao nível das drogas, considerando assuntos relacionados com a prevenção, reabilitação e tráfico (61).

As conclusões, conselhos e diretrizes resultantes da reunião deste comité e das opiniões científicas dos peritos envolvidos, são publicadas através de *Technical Report Series* da OMS, à semelhança do que é feito para inúmeros outros aspetos da regulamentação de medicamentos.

Os peritos que nele participam nos encontros da ECDD, fazem-no dando o seu contributo individual enquanto cientistas e não como representantes dos próprios governos, pelo que a OMS consegue ter assim um conjunto de opiniões fundamentadas, com rigor técnico e científico, desprovidas de interesses secundários. Nestas reuniões, participam observadores do Conselho Internacional para o Controlo de Narcóticos (do inglês, *International Narcotics Control Board - INCB*), cujas funções são garantir o cumprimento do estabelecido pelas três convenções internacionais de controlo de substâncias psicotrópicas e narcóticos, garantir a disponibilidade das substâncias sob controlo para o seu uso legal e evitar a utilização das mesmas para atividades ilícitas, mantendo sempre em mente o princípio base da *Single Convention on Narcotic Drugs* e da *Convention of Psychotropic Substances*, que declara que estas substâncias são indispensáveis a nível terapêutico e científico. O INCB é constituído por 13 membros, sendo três deles escolhidos de entre candidatos selecionados pela OMS e é, no fundo, uma agência interna da sede das Nações Unidas em Viena, na Áustria (62).

Também em 2012, o INCB e a OMS desenvolveram em conjunto o *Guide on estimating requirements for substances under international control*. Este guia é, no fundo, uma ferramenta

de controlo, uma vez que as Autoridades Nacionais Competentes devem enviar anualmente estimativas das quantidades de narcóticos e outras substâncias psicoativas que necessitem para satisfazer as suas necessidades terapêuticas e científicas, limitando e controlando assim o seu uso para outros fins. O guia pretende, assim, ajudar os países a calcular essas quantidades, evitando que o envio de estimativas inferiores às reais necessidades tornem o acesso dos doentes a estas substâncias mais demorado (63).

Embora exista esta relação de proximidade e cooperação entre a OMS, o INCB e o CND, é de ressaltar que as convenções internacionais de controlo de substâncias psicotrópicas permitem que o CND decida contrariamente às recomendações da OMS. Por exemplo, em março de 2013, a OMS recomendou que o ácido γ -hidroxibutírico (GHB) fosse movido da categoria IV para a categoria II¹⁵, e que o dronabinol (uma forma sintética do Δ -9-tetrahydrocannabinol) fosse alterado da categoria II para a categoria III. Apenas a alteração do ácido γ -hidroxibutírico foi aceite nesse ano (64).

No âmbito da pandemia da COVID-19, o INCB, a OMS e o Gabinete da OMS contra Drogas e Crime (do inglês, *United Nations Office on Drugs and Crime* - UNODC), reiteraram em conjunto a necessidade dos governos assegurarem o acesso às substâncias controladas, tais como sedativos e analgésicos utilizados nos processos de intubação e também no âmbito de situações não relacionadas com a COVID-19, como os cuidados paliativos, condições neurológicas e de saúde mental (65).

¹⁵ A *Single Convention of Narcotic Drugs* divide as substâncias em 4 categorias com base na sua restrição de utilização (*Schedule I, Schedule II, Schedule III e Schedule IV*)

9 Conclusões

A Organização Mundial de Saúde destaca-se das restantes organizações e iniciativas de harmonização pela sua elevada abrangência ao nível dos assuntos regulamentares do medicamento.

Essa grande abrangência permite chegar a todas as regiões mundiais e quebrar barreiras que são impostas pelas divergências a nível de recursos. Isto acontece porque entre os seus colaboradores, estão presentes grupos de peritos altamente especializados, que através de processos bem definidos emitem pareceres e recomendações sobre diversas fases do ciclo de vida do medicamento, sob a forma de *Technical Report Series*. Assim, todos os Estados-membros da Organização Mundial de Saúde acabam por ter acesso a essa informação altamente verificada e de elevado rigor científico. Se a falta de recursos constitui uma barreira para o desenvolvimento de sistemas regulamentares robustos, a partilha de informação e a participação da Organização Mundial de Saúde enquanto observadora das várias iniciativas de harmonização ajuda a quebrá-la, pois consegue ficar a par dos avanços científicos e orientar a sua implementação nos países que não têm uma estrutura solidificada para os monitorizar, ou que não participam em nenhuma iniciativa de harmonização.

No entanto, o elevado volume de tópicos de desenvolvimento a nível da Saúde e planos de trabalho da Organização das Nações Unidas, tornam difícil medir os seus impactos numa perspetiva global. A Organização Mundial de Saúde tem encontrado alguns conflitos estruturais precisamente devido à sua elevada abrangência, sendo a coordenação da sua posição técnica e científica com a sua relação com as entidades governamentais dos 194 Estados-membros um dos grandes desafios que enfrenta de momento.

É importante realçar que a Organização Mundial de Saúde tem vindo a desempenhar um papel fulcral no combate a diversas doenças infecciosas, como a tuberculose, a malária ou a febre de dengue, pois uniformizou várias técnicas de diagnóstico e processos de seleção de tratamento. A sua posição privilegiada ao nível de conhecimento científico deve ser utilizada para reforçar a confiança dos Estados-membros, deixando bem claro que a agenda das entidades que a financiam não se sobrepõe aos interesses de Saúde Pública e dando primazia à comunicação e partilha de informação, tanto a nível interno como externo.

Não se trata de averiguar se a harmonização regulamentar na área do medicamento irá ou não continuar a ter avanços significativos no caso da ausência da Organização Mundial de Saúde, mas sim de compreender que enquanto alguns países estariam inseridos em redes sólidas de cooperação que lhe permitissem dar continuidade, existe muita informação sobre os países que não pertencem que está dependente dessa recolha de dados por parte da Organização Mundial de Saúde e, conseqüentemente, seria perdida, o que no contexto da globalização e expansão de mercado atual, teria graves conseqüências nos processos de acesso ao medicamento.

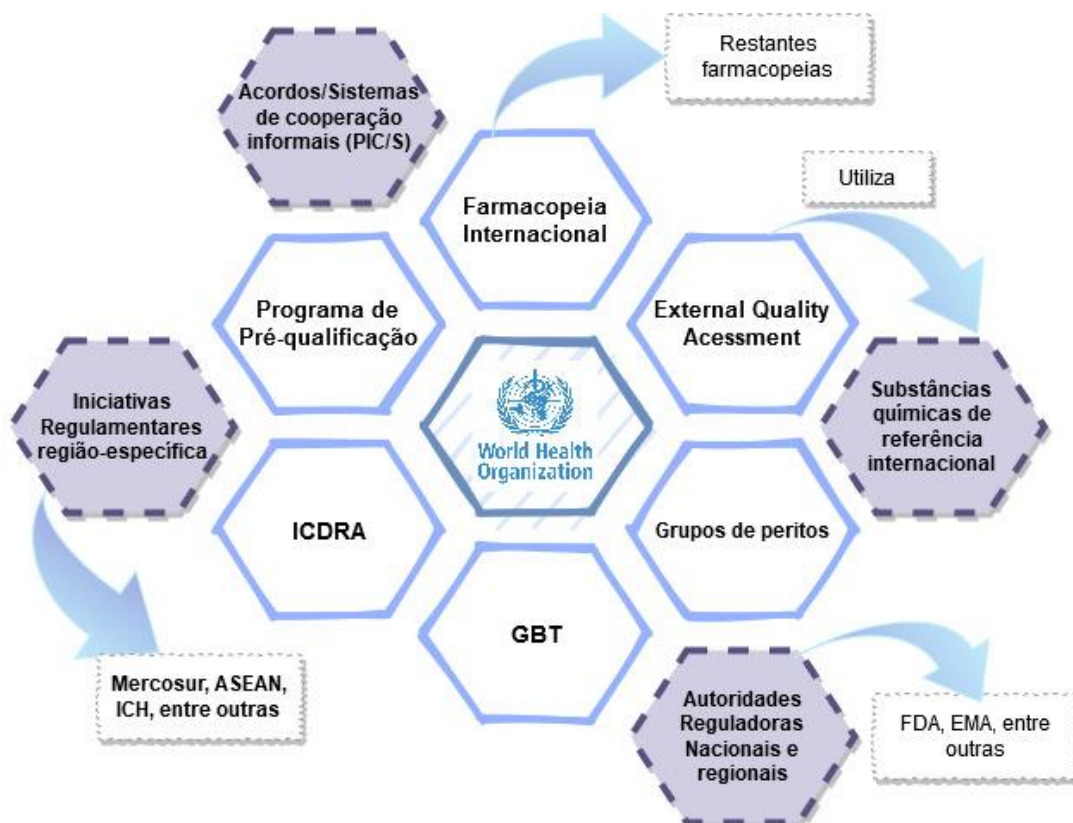


Figura 9 A OMS acaba por ser a única organização a nível mundial que consegue estar em contacto com as diversas iniciativas de harmonização na área do medicamento em simultâneo, e criar diretrizes que têm em conta as diferentes necessidades mas que, ainda assim, são aptas ao reconhecimento de padrões e requisitos mínimos de qualidade reconhecidos entre diferentes regiões. A sua rede de peritos altamente especializados permite assim que a organização dê formações e capacite os países com sistemas regulamentares menos desenvolvidos e estruturados.

10 Epílogo

À luz da pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS CoV-2, a OMS tem vindo a coordenar esforços de colaboração para assegurar o acesso global e equalitário à eventual vacina para a COVID-19, quando esta for aprovada. O compromisso entre a indústria farmacêutica, os países produtores e os centros de investigação, tem sido fomentado com base na ideia de que “*no one is safe, unless everyone is safe*” (ninguém está seguro, a não ser que toda a população este segura). Não basta apenas desenvolver uma vacina, é necessário assegurar a capacidade de produção da mesma de modo a que esteja disponível para toda a população mundial. (66)

Não só os países em desenvolvimento têm enfrentado preocupações relativamente ao acesso à vacina, mas mesmo alguns países ricos que tenham um menor mercado no que diz respeito à importação de medicamentos ou menor capacidade de produção. Mariângela Simão, vice-diretora-geral da OMS, responsável pela área de Acesso a Medicamentos, Vacinas e Produtos Farmacêuticos, tem vindo a coordenar esforços que vão de encontro a essas preocupações.

No sentido de acelerar o fim da pandemia, a OMS, em conjunto com a *Bill & Melinda Gates Foundation*, a *Welcome*, a *GAVI - The Vaccine Alliance*, o Fundo Global, o Banco Mundial, o Fundo Internacional para a Compra de Medicamentos – *Unitaid*, e a Fundação para Novos Diagnósticos Inovadores – *FIND*, criou o *Access to Covid-19 Tools (ACT) Accelerator*, com o objetivo de acelerar o combate à pandemia com a distribuição de testes, de medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, apoio à investigação para o desenvolvimento da vacina e apoio monetário para restaurar a atividade económica da sociedade.(67)

Adicionalmente, em conjunto com a CEPI e a GAVI, a OMS tem gerido uma plataforma colaborativa, a COVAX, para assegurar o acesso global e equalitário à eventual vacina. A COVAX é um dos pilares do ACT, estando ambas as iniciativas intimamente relacionadas e interdependentes. Um dos seus objetivos é dar apoio aos estudos clínicos que estão a ser desenvolvidos; o outro é a criação de uma estrutura para gerir a alocação das doses da vacina aos diversos países. Numa primeira instância, todos os países deverão receber doses suficientes para vacinar 3% da sua população, na qual estão incluídos os profissionais de saúde e prestadores de cuidados. Na segunda fase, deverão ser recebidas doses para 20% da população de cada país, que deverão ser alocadas a grupos de risco. Na terceira fase, as doses deverão ser suficientes para vacinar mais de 20% da população e, daí em diante, a produção irá continuar de modo a disponibilizar a vacina consoante as necessidades de cada país.(68)

"Esta crise trouxe um espírito de colaboração sem precedentes (...), tem-se verificado a partilha de conhecimentos entre as grandes empresas farmacêuticas que anteriormente se focavam na proteção dos dados durante a investigação, as universidades e centros de investigação e os países em desenvolvimento, que apresentam a maior capacidade de produção, de uma forma nunca antes pensada."

Mariângela Simão, Vice-Diretora-Geral da OMS

Referências Bibliográficas

1. ONU. Overview of the United Nations [Internet]. 2020. Available from: <https://www.un.org/en/sections/about-un/overview/index.html>
2. ONU. Maintain International Peace and Security [Internet]. Available from: <https://www.un.org/en/sections/what-we-do/maintain-international-peace-and-security/index.html>
3. ONU. Health: United Nations [Internet]. Available from: <https://www.un.org/en/sections/issues-depth/health/index.html>
4. OMS. History of WHO [Internet]. Available from: <https://www.who.int/about/who-we-are/history>
5. OMS. Origin and development of health cooperation [Internet]. Available from: https://www.who.int/global_health_histories/background/en/
6. OMS. WHO: What we do [Internet]. Available from: <https://www.who.int/about/what-we-do>
7. OMS. Constitution of the World Health Organization [Internet]. Available from: https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf#page=7
8. OMS. Basic documents: Forty ninth edition [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/gb/bd/>
9. OMS. WHO Regional Offices [Internet]. Available from: <https://www.who.int/about/who-we-are/regional-offices>
10. OMS. Information and rules of procedure: Executive Board [Internet]. Available from: https://apps.who.int/gb/gov/en/information_rule_eb_en.html
11. OMS. WHO Collaborating Centres [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/documents/about-us/factsheetwhocc2018.pdf?sfvrsn=8c7166ee_2
12. OMS. WHO Expert Advisory Panels and Committees [Internet]. Available from: https://www.who.int/about/collaborations/expert_panels/en/
13. Poc MA, Reggi V. Medicines regulatory harmonization: international collaboration as a key to improve public health. 2017;1(1):10–3.
14. Authorities MR. Regulatory collaboration. 2015;29(1):3–6.
15. OMS. International Cooperation and Harmonization [Internet]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/harmonization/en/
16. OMS. WHO Code of Ethics and Professional Conduct (Abridged).
17. OMS. Guidelines for Declaration of Interests.
18. OMS. Regulatory Harmonization: Updating medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries [Internet]. 2010. Available from: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/regulatory_harmonization_DrugInfo2010_Vol24_1.pdf?ua=1

19. OMS. CODE OF CONDUCT FOR RESPONSIBLE [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/documents/ethics/code-of-conduct-for-responsible-research-pamphlet-en.pdf?sfvrsn=93f07bc9_2
20. Williams JR. Bulletin of the World Health Organization health. 2020;6–9.
21. OMS. Essential Medicines and Health Products - Safety and vigilance [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/medicines/regulation/safety-vigilance/en/>
22. 046bc1760cef76118f2cc8894d7dd0309b192ee0 @ www.who.int [Internet]. Available from: <https://www.who.int/medicines/about/en/>
23. OMS. WHO Technical Report Series 933 - The selection and use of essential medicines [Internet]. Geneva; 2006. Available from: <http://archives.who.int/medicines/services/expertcommittees/essentialmedicines/TRS933SelectionUseEM.pdf>
24. OMS. Model List of Essential Medicines [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. OMS. WHO Medicines, Vaccines and Pharmaceuticals: ANNUAL REPORT 2018. 2018.
26. OMS. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: How does it work? 2014.
27. OMS. Quality assurance of pharmaceuticals: meeting a major public health challenge [Internet]. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/BrochurePharmaupdatedversion.pdf?ua=1>
28. OMS. WHO Technical Report Series No. 981, 2013. 2013; Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex1TRS-981.pdf?ua=1
29. OMS. Reference Substances and reference spectra. Int Pharmacopoeia [Internet]. 2019;9th editio. Available from: <https://apps.who.int/phint/pdf/b/10.1.1.Reference-substances-and-reference-spectra.pdf>
30. OMS. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GeneralGuidelinesEstablishmentMaintenanceDistributionChemicalReferenceSubstancesTRS943Annex3.pdf?ua=1
31. OMS. External quality assurance assessment scheme (EQAAS) [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/qas_eqaas/en/
32. OMS. Content Sheet 10-1: Overview of External Quality Assessment (EQA). Available from: https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf?ua=1
33. OMS. R&D Blueprint [Internet]. R&D Blueprint. 2020 [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/teams/blueprint/about>
34. OMS. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts

- [Internet]. Available from: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
35. OMS. Developing norms and standards in the epidemic context [Internet]. Available from: <https://www.who.int/activities/developing-norms-and-standards-in-the-epidemic-context>
 36. OMS. R&D Blueprint and Zika [Internet]. Available from: <https://www.who.int/teams/blueprint/zika>
 37. OMS. International Conference of Drug Regulatory Authorities [Internet]. 2019. Available from: http://origin.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/
 38. OMS. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems [Internet]. Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/
 39. OMS. 18th International Conference for Drug Regulatory Authorities. 2019.
 40. Khadem A, OMS. WHO Regulatory Systems Strengthening Programme. 2019.
 41. Broojerdoi AK, Sillo HB, Dehaghi, Razieh Ostad Ali Ward M, Refaat M, Parry J. The World Health Organization Global Benchmarking Tool an Instrument to Strengthen Medical Products Regulation and Promote Universal Health Coverage. *Front Med.* 2020;7:7.
 42. OMS. The International Pharmacopoeia: Ninth edition [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/phint/en/p/about/>
 43. WHO. Regulatory harmonization: WHO collaboration with world pharmacopoeias [Internet]. 2014. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-2_RegHarmonization.pdf?ua=1
 44. Pharmacopoeia TI. Regulatory harmonization. 2014;28(2):127–30.
 45. OMS. REVIEW OF WORLD PHARMACOPOEIAS [Internet]. 2013. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/InternationalMeetingWorldPharmacopoeias_QAS13-512Rev1_25032013.pdf?ua=1
 46. OMS. World Pharmacopoeias move towards increased global co-operation [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/02/20/default-calendar/world-pharmacopoeias-move-towards-increased-global-co-operation>
 47. OMS. International Meetings of World Pharmacopoeias [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/pharmacopoeia/world-pharmacopoeias>
 48. OMS. Production WHO good manufacturing practices [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines/production>
 49. OMS. Good Manufacturing Practices [Internet]. Available from: https://www.who.int/biologicals/vaccines/good_manufacturing_practice/en/
 50. OMS. WHO Technical Report Series No. 986, Annex 2 WHO good manufacturing

- practices for pharmaceutical products: main principles [Internet]. 2014. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf
51. Review EP. Process Analytical Technologies (PAT) in the pharmaceutical industry [Internet]. 2007. Available from: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/2237/pat-in-the-pharmaceutical-industry/>
 52. OMS. Prequalification of medicines by WHO [Internet]. 2013. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>
 53. PIC/S. History of PIC/S [Internet]. Available from: <https://picscheme.org/en/history>
 54. PIC/S. GM(D)P Harmonisation. Available from: <https://picscheme.org/en/activites-gmdp-harmonisation>
 55. ICH. About ICH [Internet]. Available from: <https://www.ich.org/>
 56. OMS. Consultation on regional guidelines on stability studies of medicines and biologicals. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258560/WHO_EM_EDB_081_E_en.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 57. OMS. Regulatory harmonization: The International Generic Drug Regulators Pilot. 2014; Available from: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-1_Regulatory-Harmonization.pdf?ua=1
 58. OMS. The Impact of implementation of ICH guidelines in non-ICH countries [Internet]. 2002. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67272/WHO_EDM_QSM_2002.3.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 59. Reggi V. Medicines regulatory harmonization: International collaboration as a key to improve public health. 2017.
 60. EMA. EMA: International Agreements [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/international-agreements>
 61. OMS. WHO Expert Committee on Drug Report (thirty-fifth report) [Internet]. 2012. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77747/WHO_trs_973_eng.pdf?sequence=1
 62. OMS. WHO Expert Committee on Drug Dependence [Internet]. Available from: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd/ecdd/en/>
 63. ONU, OMS, INCB. Guide on estimating requirements for substances under international control. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/idu/est_requirements/en/
 64. OMS, Dependence EC on D. Follow up on recommendations made by 35th ECDD [Internet]. 2014. Available from:

- https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3_1_Agenda_Item.pdf?ua=1
65. OMS. INCB, WHO and UNODC statement on access to internationally controlled medicines during COVID-19 pandemic [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-08-2020-incb-who-and-unodc-statement-on-access-to-internationally-controlled-medicines-during-covid-19-pandemic>
 66. Simão M, WFPHA WF of PHA. Equitable Access to COVID-19 Vaccine for All [Internet]. 2020. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=qokgiD8DiEc&list=PLqaImjotVkkK2Zzo_XY0aXp8iLhB_WwCIQ&index=13
 67. OMS. The Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator>
 68. OMS. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
 69. D.Toft A. Encyclopedia of Endocrine Diseases [Internet]. 2004. 261-264 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0124755704001396>
 70. Jenner A, Theo C. How Singapore can lead biopharma innovation. The Business Times [Internet]. 2020; Available from: http://www.interpat.org/wp-content/uploads/The-Business-Times-4-March-2020_How-Singapore-can-lead-Biopharma-innovation-003.pdf
 71. OMS. WHO Ethics - Promoting compliance, risk management and ethics [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/about/ethics>