

Medicamento experimental: da produção aos participantes

Introdução

Durante o desenvolvimento clínico, as instalações de fabrico e de distribuição que estão disponíveis para um medicamento autorizado podem não ser adequadas para um medicamento experimental (ME), no entanto, isto não deve afetar a qualidade do ME. Todos os medicamentos autorizados e experimentais devem ser fabricados, armazenados e distribuídos em conformidade com diretrizes de boas práticas de fabrico (BPF) e devem ser observadas algumas considerações especiais para o ME. Estas são importantes para garantir que o ME pode ser administrado em segurança aos participantes do ensaio.

Fabrico

Que quantidade de medicamento experimental é necessária para um ensaio clínico?

A quantidade do medicamento utilizado num ensaio clínico (medicamento experimental, ME) necessária em cada fase de desenvolvimento clínico é diferente:

- Nos ensaios clínicos iniciais (Fase I), pequenas quantidades (por exemplo, 5 a 50 g) são produzidas num laboratório.
- Para ensaios de Fase II e Fase III, são necessárias quantidades maiores de ME para os testes (100 g a 1 kg), as quais são fabricadas numa unidade de produção.

Assim que um ensaio clínico é aprovado, devem ser previstas as quantidades de medicamento experimental e implementado um plano para fabrico e fornecimento. Os ME podem ser

medicamentos totalmente novos, ou medicamentos aprovados anteriormente utilizados de forma diferente ou testados numa nova doença.

Considerações para a fabricação de medicamentos para ensaios clínicos

Tipo de medicamento

Medicamentos diferentes são produzidos de forma diferente, e algumas **técnicas de fabricação** podem ser mais complicadas do que outras. Por exemplo: Por exemplo:

- Os medicamentos biológicos, tais como a insulina são produtos de células ou organismos vivos e, como tal, são “cultivados”.
- Os medicamentos convencionais são feitos pelo homem ou “sintetizados”.

Medicamentos diferentes também têm **estabilidades** e **semividas** diferentes. Como tal, os fabricantes têm que considerar a quantidade de um ME que pode ser produzida em qualquer momento e durante quanto tempo estará ativo. Por exemplo, um ME com baixa estabilidade tem que ser produzido em quantidades menores mas mais frequentemente. A **forma de apresentação** do medicamento também deve ser considerada. Por exemplo, um medicamento pode ser um líquido, comprimido, cápsula ou solução injetável.

Dosagem e administração

É importante garantir que uma quantidade adequada do ME está disponível para um determinado ensaio clínico, considerando alterações no número de participantes recrutados para o ensaio, ou a estabilidade do medicamento. Os erros não só são caros, como também podem comprometer o sucesso de um ensaio e a segurança dos participantes:

- **Sobreavaliação da previsão** significa que é produzido medicamento em excesso, provocando desperdício (os custos de produção são elevados).
- **Subavaliação da previsão** significa que não haverá medicamento suficiente para concluir o curso de tratamento e para concluir o ensaio com êxito.

Embalagem

Na UE, a embalagem do medicamento experimental é regulamentada (a lei define o que deve ser impresso na embalagem). Em muitos ensaios clínicos, a embalagem deve permitir também a “ocultação” dos medicamentos experimentais. O processo de ocultação é desenhado para garantir que os participantes e os médicos não sabem se um participante específico está a tomar o ME ou o comparador. Os processos de fabrico devem garantir que o medicamento experimental e o comparador têm a mesma aparência, por exemplo, a cor e o sabor.

O desenho da embalagem deve ser tido cuidadosamente em consideração no que diz respeito a quaisquer dificuldades físicas que os participantes no ensaio possam ter. Por exemplo, as tampas “à prova de crianças” dos frascos pode ser problemático para participantes com artrite.

Local do ensaio clínico

Uma consideração importante é onde (em que região/conjunto de locais) a maioria dos medicamentos serão necessários. Os fabricantes têm que decidir onde é mais sensato produzir o ME e como conseguirão fornecê-lo aos centros do ensaio clínico, não só em um país como em vários países diferentes. Também devem ter em consideração as diferentes regras e regulamentos para a importação do ME em vários países.

Controlo da qualidade

Regulamentos específicos aplicam-se à produção e controlo de

qualidade dos ME, para minimizar o risco para os participantes de um fraco controlo da qualidade. Na UE, os fabricantes de medicamentos devem seguir as diretrizes de BPF para medicamentos autorizados e ME, que abrangem:

- **Gestão da qualidade:** o sistema pelo qual um fabricante consegue monitorizar o controlo da qualidade.
- **Pessoal:** as pessoas envolvidas no processo de controlo da qualidade estão devidamente formadas.
- **Instalações e equipamento:** os edifícios e instalações utilizadas para fabricar o medicamento experimental são limpas e adequadas para a produção.
- **Documentação:** recolha e armazenamento de informações sobre o medicamento e sobre como foi produzido.
- **Produção:** como e em que condições o ME será realmente produzido (por exemplo, em condições estéreis) e como será oculto para os médicos e participantes no ensaio.
- **Controlo da qualidade:** o processo de testar amostras do ME para garantir que está a ser produzido corretamente e que cumpre as especificações.
- **Recolhas e devoluções:** o processo de recolha de um ME caso seja detetado um problema, incluindo como os medicamentos não utilizados devem ser devolvidos ao fabricante.
- **Destruição:** como os stocks de ME serão destruídos.

Distribuição

Um ME é normalmente distribuído:

- pelo fabricante
- pelo promotor, ou
- pela contract research organisation (CRO) (uma empresa contratada para ajudar o promotor no seu ensaio clínico).

A distribuição de um ME para um ensaio clínico pode ser complicada devido à necessidade de entregar pequenas

quantidades em várias clínicas em locais diferentes. Pode ser necessário manter condições especiais de armazenamento (por exemplo temperaturas baixas ou constantes) durante todo o processo de distribuição.

Administração do ME

Os medicamentos utilizados em ensaios clínicos podem ser administrados aos participantes em vários ambientes diferentes, desde os centros de investigação clínica, até unidades em hospitais centrais e outras infraestruturas de saúde. Os ME disponíveis sob a forma de comprimidos ou líquido são normalmente dados aos participantes para levarem para casa, juntamente com instruções sobre como e quando devem ser tomados. Os medicamentos que devem ser administrados aos participantes por injeção ou perfusão implicam que, muitas vezes, o participante tenha que se dirigir à clínica.

Os profissionais da saúde (PS) têm que fornecer apoio e educação aos participantes sobre como tomar os seus medicamentos, como os armazenar em casa e dar-lhes qualquer informação adicional de modo a garantir que o participante pode tomar o medicamento da forma pretendida.

Alguns medicamentos utilizados em ensaios clínicos podem ter efeitos secundários que podem ser controlados utilizando “terapia de resgate” fornecida ao participante adicionalmente ao ME. Os profissionais de saúde são responsáveis por se certificar que os participantes compreendem quando e como devem tomar uma terapia de resgate, caso seja necessário. Muitas vezes, os participantes têm que comunicar ao PS quando e quantas vezes tiveram que recorrer a uma terapia de resgate. Como tal, é essencial que sejam adequadamente informados sobre como o registar.

Educar os participantes sobre o ME que estão a tomar, incluindo quando o tomar, como o tomar e como o armazenar, é uma parte importante para garantir a compliance (adesão) no

decorrer do ensaio clínico.

References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

A2-4.25.1-V1.0