



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Guilherme André Mendes Pita

*TAU PET IMAGING BIOMARKERS FOR
ALZHEIMER'S DISEASE:
REGULATORY ASPECTS*

Dissertação no âmbito do Mestrado em Tecnologias do Medicamento orientada pelo Professor Doutor Antero Abrunhosa e pela Professora Doutora Carla Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Guilherme André Mendes Pita

**TAU PET IMAGING BIOMARKERS FOR
ALZHEIMER'S DISEASE:
REGULATORY ASPECTS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Tecnologias do Medicamento orientada pelo Professor Doutor Antero Abrunhosa e pela Professora Doutora Carla Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023

Eu, Guilherme André Mendes Pita, estudante do Mestrado em Tecnologias do Medicamento com o nº 2018283549, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Dissertação/Projeto.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Dissertação, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2023.

Guilherme André Mendes Pita

(Guilherme André Mendes Pita)

Agradecimentos

Agradeço a todos aqueles que contribuíram para a concessão deste trabalho.

Ao Dr. Antero Abrunhosa e à Dra. Carla Vitorino, agradeço a orientação e a disponibilidade demonstradas ao longo da realização da dissertação.

À Dra. Liliana Damas, agradeço o acompanhamento, a assistência e a disponibilidade demonstradas ao longo da realização desta monografia.

Ao ICNAS (Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde) e à ICNAS PHARMA Unipessoal e seus representantes, agradeço a contribuição para o enriquecimento da minha formação e a possibilidade de certificar competências na área dos medicamentos radiofarmacêuticos.

À minha família e amigos, o apoio e o estímulo dados ao longo deste caminho.

Resumo

O quadro regulamentar dos medicamentos é exigente, com disposições específicas que definem processos rigorosos e abrangem todo o seu ciclo de vida. Os acontecimentos trágicos e progressos técnicos e científicos constantes nas últimas décadas justificam o elevado nível de regulamentação destinado a proteger a saúde pública. A implementação de ensaios clínicos antes da aprovação de qualquer medicamento é fundamental para garantir a sua eficácia e segurança, e constituindo uma etapa fundamental no desenvolvimento farmacêutico.

Na União Europeia, o novo Regulamento de Ensaio Clínicos (UE) 536/2014 entrou em vigor em 31 de janeiro de 2022, revogando a Diretiva de Ensaio Clínicos (CE) 2001/20/CE, com um período de transição de 3 anos para a submissão de pedidos de ensaios clínicos ao abrigo do regulamento. O regulamento introduz algumas novas definições e harmoniza o processo de submissão do pedido através de um único portal de submissão e os procedimentos de reporte.

Os radiofármacos são uma classe especial de medicamentos. O seu desenvolvimento é essencial para certas áreas como a medicina nuclear e investigação biomédica e o uso deste tipo de medicamentos através das suas aplicações terapêuticas e de diagnóstico tem vindo a aumentar, nomeadamente no domínio da tomografia por emissão de positrões (PET). Embora os radiofármacos tenham características especiais que os distinguem dos fármacos "convencionais", os requisitos legais para a realização de estudos clínicos são os mesmos que os aplicados a outros medicamentos, o que dá origem a alguns desafios no seu desenvolvimento. O objetivo deste trabalho consistiu em identificar e analisar os requisitos regulamentares para a submissão de um pedido de autorização de ensaio clínico (PAEC) para um novo biomarcador de imagem Tau PET para o diagnóstico da doença de Alzheimer em desenvolvimento na ICNAS PHARMA.

A ICNAS PHARMA é uma empresa farmacêutica detida pela Universidade de Coimbra, com sede no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), que produz uma grande variedade de radiofármacos e detém certificados de GMP para fabrico de medicamentos e medicamentos experimentais.

Neste trabalho, foi descrita a documentação que deve constar num PAEC sendo esta composta, entre outros documentos, pelo dossier do medicamento experimental (IMPD) e Brochura do Investigador. Da análise da documentação em apreço foi concluído que esta classe de medicamentos carece ainda de diretrizes e orientações específicas direcionadas que abordem a sua característica intrínseca de radiação em certos aspetos como as condições de

fabrico, armazenamento, estabilidade e também na parte de gestão de eliminação dos resíduos radioativos.

Abstract

The regulatory framework for medicinal products is demanding, with specific provisions defining rigorous processes and covering its entire life cycle. Tragic events and constant technical and scientific progress in recent decades justify the high level of regulation aimed at protecting public health. The implementation of clinical trials before any new drug is fundamental to ensure the efficacy and safety of the product and is a major principle of pharmaceutical development.

Within the European Union, the new Clinical Trials Regulation (EU) 536/2014 entered into application on 31 January 2022, repealing the Clinical Trials Directive (EC) 2001/20/EC, with a transition period of 3 years to clinical trial submission under the Regulation. The regulation introduces some new definitions and harmonizes the application process with a single submission portal and the reporting procedures.

Radiopharmaceuticals are a special class of medicinal products. Their development is essential for nuclear medicine, new findings in molecular biology and drug development, and it is increasing its pace in many fields of clinical specialties and therapeutic applications, particularly in the field of PET.

Even though radiopharmaceuticals have special features that distinguish them from “conventional” drugs, the legal requirements for conducting clinical studies are the same as for other medicinal products, which gives rise to some challenges to their development.

The aim of this work is to identify and analyze the regulatory requirements and prepare the necessary documentation for the submission of a clinical trial application for a new Tau PET imaging biomarker for the diagnostic of Alzheimer’s disease, currently under development at ICNAS PHARMA.

ICNAS PHARMA is a pharmaceutical company fully owned by the University of Coimbra, based at Institute for Nuclear Sciences Applied to Health (ICNAS) which produces a great variety of radiopharmaceuticals holding GMP certificates for manufacturing medicinal products and investigational medicinal products.

This work described the documentation that should be included in a PAEC clinical trial, which consists of the investigational medicinal product dossier (IMPD) and the Investigator's Brochure, among others. Upon a critical appraisal of this documentation, it was concluded

that this class of drugs would benefit from specific guidelines and guidance to address its intrinsic radiation characteristic in certain aspects such as manufacturing conditions, storage, stability and also in the management of radioactive waste disposal.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Definição de MR de acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006.....	3
Tabela 2. Medicamentos radiofarmacêuticos e a sua aplicação clínica (ICNAS)	9
Tabela 3. Legislação e Guidelines no Desenvolvimento Não-Clínico.....	11
Tabela 4. Documentação de candidatura	19
Tabela 5. Legislação aplicável aos Ensaio Clínicos	26
Tabela 6. Diretrizes e <i>guidelines</i> aplicáveis aos ensaios clínicos.....	27
Tabela 7. Requisitos não-clínicos do MR em estudo	29
Tabela 8. Requisitos de qualidade, químicos e farmacológicos para a substância ativa	31
Tabela 9. Requisitos de qualidade do Medicamento Experimental	34

Lista de Figuras

Figura 1. Eudralex - Legislação da UE.....	2
Figura 2. Composição geral de um medicamento radiofarmacêutico.....	4
Figura 3. Emissores de medicamentos radiofarmacêutico de diagnóstico e terapêuticos.	8
Figura 4. Processo de desenvolvimento de um medicamento tradicional VS medicamento radiofarmacêutico	10
Figura 5. Fluxograma de um Pedido de Autorização de Ensaio Clínico ao INFARMED	16
Figura 6. Fluxograma de um Pedido de Autorização de Ensaio Clínico à CEIC	17
Figura 7. Período de transição do novo Regulamento 536/2014	18
Figura 8. Pedido de Autorização de Ensaio Clínico e submissão de acordo com o Regulamento N° 536/2014	20
Figura 9. Medicamento radiofarmacêutico para o diagnóstico da doença de Alzheimer	24

Abreviaturas

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA – Agência Federal Americana que regula os produtos de saúde e produtos alimentares
(Do inglês, *Food and Drug Administration*)

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

UE - União Europeia

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

ICH – Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos
de Uso Humano (do inglês, *International Council for Harmonisation*)

MR - Medicamento Radiofarmacêuticos

BPF - Boas Práticas de Fabrico

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

PIC/S - “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*”

EANM - Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM)

MBq - megabecquerels

mCi - milicuries

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

IMPD - dossier do medicamento experimental (do inglês, *Investigational Medicinal Product
Dossier*)

CTIS - Sistema de Informação de Ensaio Clínicos (do inglês, *Clinical Trials Information System*)

DA - Doença de Alzheimer

ICNAS - Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS)

⁶⁸Ga - gálio-68

CTD – Documento Técnico Comum (do inglês, *Common Technical Document*)

ME - Medicamento Experimental

CoA - Certificado de Análise

PET – Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, *Positron Emission Tomography*)

Índice

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de Tabelas	VIII
Abreviaturas.....	IX
1. Introdução.....	I
1.1 Medicamentos Radiofarmacêuticos	3
1.2 Aplicações	7
1.3 Desenvolvimento de um Medicamento Radiofarmacêutico.....	9
1.4 Enquadramento regulamentar nos ensaios clínicos.....	15
1.5 Radiofármacos no Diagnóstico da Doença de Alzheimer	22
1.6 Objetivo.....	23
2. Desenvolvimento de um Biomarcador para a proteína TAU no Diagnóstico da Doença de Alzheimer	24
2.1 Enquadramento regulamentar para o Ensaio Clínico e Instrução do Pedido de Autorização.....	25
2.1.1 Requisitos não-clínicos	28
2.1.2 Requisitos de qualidade (IMPD)	30
2.2 Preparação do dossier e do processo de submissão	39
3. Discussão	40
4. Conclusão	42

I. Introdução

A regulamentação no sector farmacêutico é uma das mais exigentes e com alguns dos critérios mais rigorosos que visam garantir a segurança e a saúde dos doentes. Os critérios definidos para avaliação dos medicamentos são atendidos por processos que servem de apoio à sua investigação, desenvolvimento, avaliação e produção, e estão definidos em documentos legais e diretrizes nacionais e europeias. Estes processos rigorosos foram impostos devido à ocorrência de eventos históricos trágicos e ao progresso científico ao longo de décadas, sendo a sua finalidade garantir a qualidade, segurança e eficácia durante o ciclo de vida do medicamento. Além disso, a regulamentação também é importante para garantir a equidade do acesso aos medicamentos, evitando que os preços abusivos de alguns produtos prejudiquem a saúde financeira de uma população inteira.

As agências reguladoras internacionais como a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, e num espectro nacional, como a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), são responsáveis por estabelecer e implementar as normas e regulamentos que regem o processo de produção, distribuição e uso de medicamentos. Estas entidades também avaliam e aprovam novos medicamentos, além de monitorizar a segurança e eficácia de medicamentos já existentes no mercado.

Na União Europeia, a legislação aplicável ao setor farmacêutico está compilada no Eudralex que é composto por 10 volumes, sendo o corpo legislativo composto pelo primeiro volume dedicado aos medicamentos para uso humano (“Volume 1 – Legislação farmacêutica da UE relativa aos medicamentos para uso humano”) e o quinto volume dedicado aos medicamentos para uso veterinário (“Volume 5 - Legislação farmacêutica da UE relativa aos medicamentos para uso veterinário”). Esta legislação base é depois apoiada por uma série de diretrizes como o décimo volume que corresponde aos ensaios Clínicos (“Volume 10 – Diretrizes para ensaios clínicos” (**Figura 1**)). [19]



Figura 1. Eudralex - Legislação compilada da EU [19]

O volume I do EudraLex contém o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano na União Europeia (UE). O volume I do EudraLex fornece informações sobre os requisitos de qualidade, segurança e eficácia necessários para aprovação e comercialização de um medicamento na UE. Ele aborda tópicos como boas práticas de fabrico, exigências de documentação, estudos não clínicos e clínicos, relatórios de segurança, entre outros. Ao seguir as diretrizes do volume I do EudraLex, as empresas farmacêuticas podem garantir que o seu processo de desenvolvimento de medicamentos está em conformidade com os requisitos regulamentares da UE.

O Volume 10 do EudraLex contém toda a legislação e documentos de suporte aplicáveis à realização de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano. Como mencionado anteriormente, este volume detém o título de "Diretrizes para ensaios clínicos" e é essencial para garantir a qualidade e integridade dos dados fornecidos pelas entidades como empresas farmacêuticas, pois fornece um conjunto claro de orientações para a elaboração de relatórios de ensaios clínicos [20]. Estes relatórios são essenciais para demonstrar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos em desenvolvimento, garantindo que a decisão de aprovação seja baseada em dados confiáveis e robustos.

No contexto nacional, o Decreto-Lei nº 176/2006 é uma legislação portuguesa que transpõe várias diretivas europeias para a lei portuguesa e estabelece o regime jurídico aplicável aos medicamentos de uso humano em Portugal [31]. Este define as regras e procedimentos para a autorização, fabricação, distribuição, prescrição, publicidade, controlo e farmacovigilância dos medicamentos sendo parte destes, os Medicamento Radiofarmacêuticos (MR).

1.1 Medicamentos Radiofarmacêuticos

Os MR são considerados uma classe especial de medicamentos devido à sua natureza particular e ao uso de substâncias radioativas na sua composição. Originalmente, o uso de compostos radioativos para uso medicinal surgiu de uma colaboração entre físicos e médicos entre meados de 1930 em Boston e a aplicação do primeiro composto radioativo, Iodo-131 foi feita em 1941. [14]

Na legislação nacional, estão definidas várias categorias de produtos no âmbito dos medicamentos radiofarmacêuticos, conforme descrito na Tabela I. [31]

Tabela I. Categorias de produtos no âmbito dos medicamentos radiofarmacêuticos de acordo com o Decreto-Lei nº176/2006

Medicamento radiofarmacêutico	Qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionuclídeos ou isótopos radioativos destinados a diagnóstico ou a utilização terapêutica.
Gerador	Qualquer sistema que contenha um radionuclídeo genitor determinado a partir do qual se produz um radionuclídeo de filiação, obtido por eluição ou por outro método e utilização num radiofármaco.
Estojo ou kit	Qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionuclídeos no medicamento radiofarmacêutico final, nomeadamente antes da sua administração.
Precursor	Qualquer outro radionuclídeo usado para a marcação radioativa de uma outra substância antes da sua administração.

Habitualmente, os MR são medicamentos compostos por 2 componentes: um radionuclídeo, que emite radiação ionizante na sua fase de decaimento e um ligando não radioativo, que serve como um veículo transportando o radionuclídeo até ao órgão ou tecido alvo (**Figura 2**). Estes são usados na medicina nuclear com o propósito de diagnóstico ou terapia. [21]

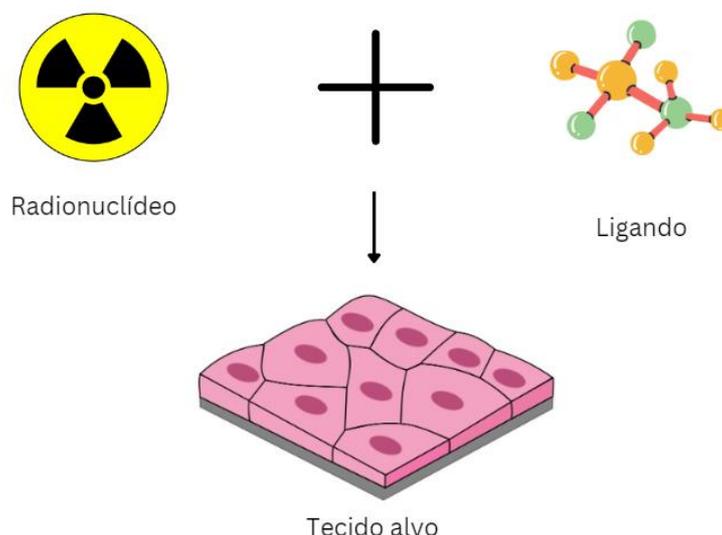


Figura 2. Composição geral de um medicamento radiofarmacêutico

Existe um conjunto de características dos MR que os diferencia dos medicamentos convencionais, fazendo com que os MR tenham mais obstáculos no seu desenvolvimento, produção e comercialização.

Radiação

Os MR são substâncias que contêm radionuclídeos, emitindo radiação ionizante que apresenta o efeito intencionado quer nos MR de diagnóstico como nos terapêuticos. Portanto, é necessário ter um cuidado especial nas várias etapas de preparação, manipulação, armazenamento e administração destes medicamentos pois apresentam um risco ao longo de todo o processo, sendo necessário seguir os requisitos estabelecidos pelas agências reguladoras de forma a proteger as pessoas que são expostas a tal radiação. [21]

Os requisitos incluem a formação adequada e certificação de profissionais que lidam com MR, como técnicos de medicina nuclear, operadores de produção, médicos especialistas em Medicina Nuclear e farmacêuticos. Além disso, a infraestrutura deve ser adequada para

garantir a segurança do pessoal, dos doentes e do meio ambiente. Isso inclui instalações com sistemas de ventilação adequados, placas de chumbo, blindagem e sinalização de advertência.

Os profissionais que trabalham com MR devem usar equipamentos de proteção individual, luvas e óculos de proteção dependendo do radionuclídeo. Os doentes que recebem MR também devem ser informados sobre os riscos e benefícios, bem como as precauções necessárias após o procedimento. [21]

O armazenamento de MR também é um aspeto importante, com requisitos específicos de temperatura, humidade e prazo de validade dependendo do tempo de semi-vida do radionuclídeo e das características físicas e químicas do ligando do MR. A distribuição e o transporte dos MR devem seguir regulamentações rigorosas para garantir a sua segurança e eficácia. [28]

Tempo de semi-vida

O tempo de semi-vida de um radionuclídeo é o tempo necessário para que metade da sua atividade radioativa se dissipe. Este tempo pode variar entre alguns segundos a vários dias, dependendo do radionuclídeo. [21]

A semi-vida dos radionuclídeos é um fator importante a ser considerado na administração do medicamento. Por exemplo, se o tempo de semi-vida for muito curto, a substância pode não ter tempo suficiente para se concentrar na área do corpo que precisa ser examinada, e se for muito longo, pode levar a um aumento da exposição à radiação. Se o tempo de semi-vida for muito curto o tempo entre o seu fabrico e a sua administração terá de ser curto também, condicionando assim todo o processo de produção, controlo de qualidade e administração. Caso o tempo de semi-vida do radionuclídeo seja muito longo há um decaimento mais lento, o que significa que irá haver uma emissão de radiação mais duradoura havendo a necessidade de proteger todo o pessoal, além dos doentes a uma exposição prolongada de radiação. [21]

Os MR têm assim prazos de validade bastante diferentes dos medicamentos tradicionais o que pode resultar no condicionamento dos estudos de estabilidade e da escala de produção havendo assim uma necessidade da Unidade de fabrico ou de preparação dos MR ser próxima ao local de administração.

Preparação e Produção

O processo de preparação de MR envolve diversas etapas, desde a produção dos radionuclídeos, radiomarcção do ligando ou molécula usada como veículo, até à administração do produto final ao doente. [21]

O processo de produção deve ser realizado com alto grau de precisão para garantir que a dose administrada é apropriada e segura. A EMA estabelece critérios rigorosos para o controlo da qualidade dos MR sendo este dividido em: análises químicas, físicas e biológicas.

Os MR devem ser produzidos em instalações apropriadas, seguindo as Boas Práticas de Fabrico (BPF). As instalações devem ser validadas e inspecionadas regularmente para garantir que estejam em conformidade com os padrões regulamentares. Os MR em geral são produzidos em pequena escala e em instalações não industriais como o meio hospitalar ou pequenos laboratórios, sendo assim abrangidos por diferentes responsabilidades legais dependendo de onde são produzidos. [21, 24]

Os MR produzidos em contexto industrial têm de seguir os requisitos estabelecidos pelas Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano, sendo que a entidade responsável tem de deter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do produto em questão. Os MR preparados *in-house*, produzidos em laboratórios ou em meio hospitalar seguem as diretrizes estabelecidas pelas boas práticas em radiofarmácia, (*cGRPP - Current Good Radiopharmacy Practice*) estabelecidas pelo Comité de Radiofarmácia da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) e “*Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishment*” promulgada pelo “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*” (PIC/S). Esta separação de diretrizes faz com haja alguns constrangimentos em ensaios clínicos promovidos pela indústria de um MR preparado em meio hospitalar. [24]

Formulação

O processo de formulação começa com a produção do radionuclídeo sendo esta realizada num reator nuclear ou ciclotrão. Em seguida, é feita a combinação do radionuclídeo com um ligando específico para formar o radiofármaco. [21]

As instalações utilizadas na produção de radiofármacos devem seguir as BPF e ser validadas e inspecionadas regularmente para garantir que estejam em conformidade com os padrões regulamentares.

A maioria das administrações de MR é feita por via intravenosa, sendo assim a solução tem de obedecer a critérios de esterilidade. Como os componentes dos kits de MR são mantidos em ambiente estéril, o seu uso será preferencial, quando o tempo de semi-vida do radionuclídeo do MR, mantido nas mesmas condições, é curto, não havendo assim necessidade de uma re-esterilização e podendo assim ser aplicado em contexto clínico. [21]

Dosagem

De acordo com as diretrizes da EMA, o objetivo da dosagem é garantir que o doente receba a quantidade adequada de radiofármaco em contexto de diagnóstico ou terapêutico, minimizando a exposição desnecessária à radiação. [21]

A dosagem é determinada com base na atividade radioativa do medicamento, que é medida em unidades como megabecquerels (MBq) ou milicuries (mCi). A atividade a ser administrada depende do tipo de exame ou tratamento, da idade e peso do doente. Geralmente, tanto os MR com um propósito de diagnóstico como terapêutico são administrados em quantidades sub-farmacológicas. Assim em comparação com as dosagens e quantidades de substâncias ativas dos medicamentos convencionais, estas em MR apenas variam entre microgramas a nanogramas. [21]

1.2 Aplicações

Como mencionado anteriormente, os MR são usados em contexto de diagnóstico ou terapêutico beneficiando assim das suas características de radiação em várias áreas da medicina como a cardiologia, neurologia, oncologia, entre outras. Nos MR para diagnóstico, a radiação é observada através da medição de radioatividade fora do corpo para uma deteção através dos emissores β^+ ou γ e nos MR terapêuticos é feita uma medição da irradiação local através dos emissores β^- ou de "Auger. (**Figura III**) [24]

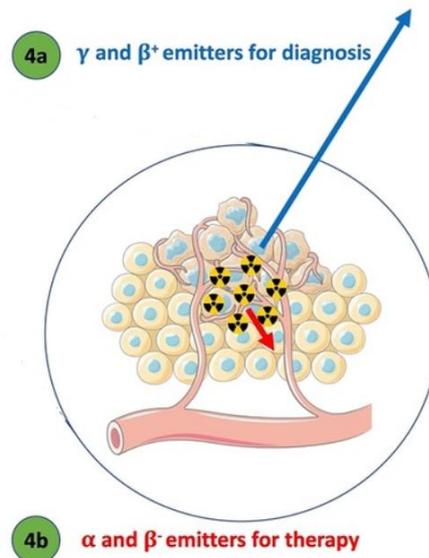


Figura 3. Emissores nos medicamentos radiofarmacêuticos de diagnóstico e terapêuticos [24]

Em oncologia, os MR são frequentemente usados para diagnóstico e tratamento de tumores. Em contexto de diagnóstico podem ser utilizados para avaliar a extensão do tumor, determinar a sua expansão para outras partes do corpo e para ajudar a planejar o tratamento.[12] Em contexto terapêutico, a radiação dos MR é usada para destruir células cancerígenas e diminuir o tumor. Alguns exemplos de MR utilizados na oncologia incluem o F18-FDG, que é usado para avaliar o metabolismo celular e detetar tumores, e o Iodo-131, que é usado no tratamento do cancro da tiróide. [12; 14; 17]

Na área da cardiologia, os MR são utilizados para avaliar a função cardíaca e detetar doenças como cardiomiopatia e o enfarte do miocárdio. [34]

Na área da neurologia, os MR são utilizados para o diagnóstico de doenças como Parkinson, demência e epilepsia, em exames como a tomografia por emissão de positrões (PET), que utiliza por exemplo o flúor-18 para avaliar o metabolismo cerebral. [17]

Alguns dos exemplos de MR e as suas aplicações são apresentados na **Tabela 2** [29]:

Tabela 2. Medicamentos radiofarmacêuticos e a sua aplicação clínica (ICNAS)

Medicamento radiofarmacêutico	Indicação clínica	Aplicação clínica	Via de administração
IIC - PiB	Doenças Neurológicas	Estudo da proteína beta-amiloide;	Via endovenosa
IIC - Raclopride	Doenças Neurológicas	Mapeamento <i>in vivo</i> dos recetores D2 associados a alterações do foro neurológico;	Via endovenosa
I8F - FDG	Corpo inteiro ou doenças cardíacas	Avaliação Perfunção Cardíaca; Oncologia e Infecção/Inflamação; Viabilidade miocárdica;	Via endovenosa
68Ga-PSMA	Cancro	Utilizado no diagnóstico de Carcinoma da Próstata;	Via endovenosa

1.3 Desenvolvimento de um Medicamento Radiofarmacêutico

O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo complexo que envolve várias etapas desde a conceção da ideia até à sua aprovação, podendo levar vários anos desde a fase inicial até à sua aprovação para uso clínico. Tal como o processo tradicional de desenvolvimento de medicamentos, o desenvolvimento de MR envolve a fase da Investigação inicial, desenvolvimento pré-clínico, desenvolvimento clínico, pedido de AIM e respetiva aprovação, e farmacovigilância. No entanto, existem algumas diferenças entre estas (**Figura 4**). Este processo de desenvolvimento é regulado pela União Europeia (EU) e a agência reguladora europeia EMA. [32; 37]

Na **Figura 4** apresenta-se de forma esquemática o processo de desenvolvimento de um medicamento tradicional e de um medicamento radiofarmacêutico.

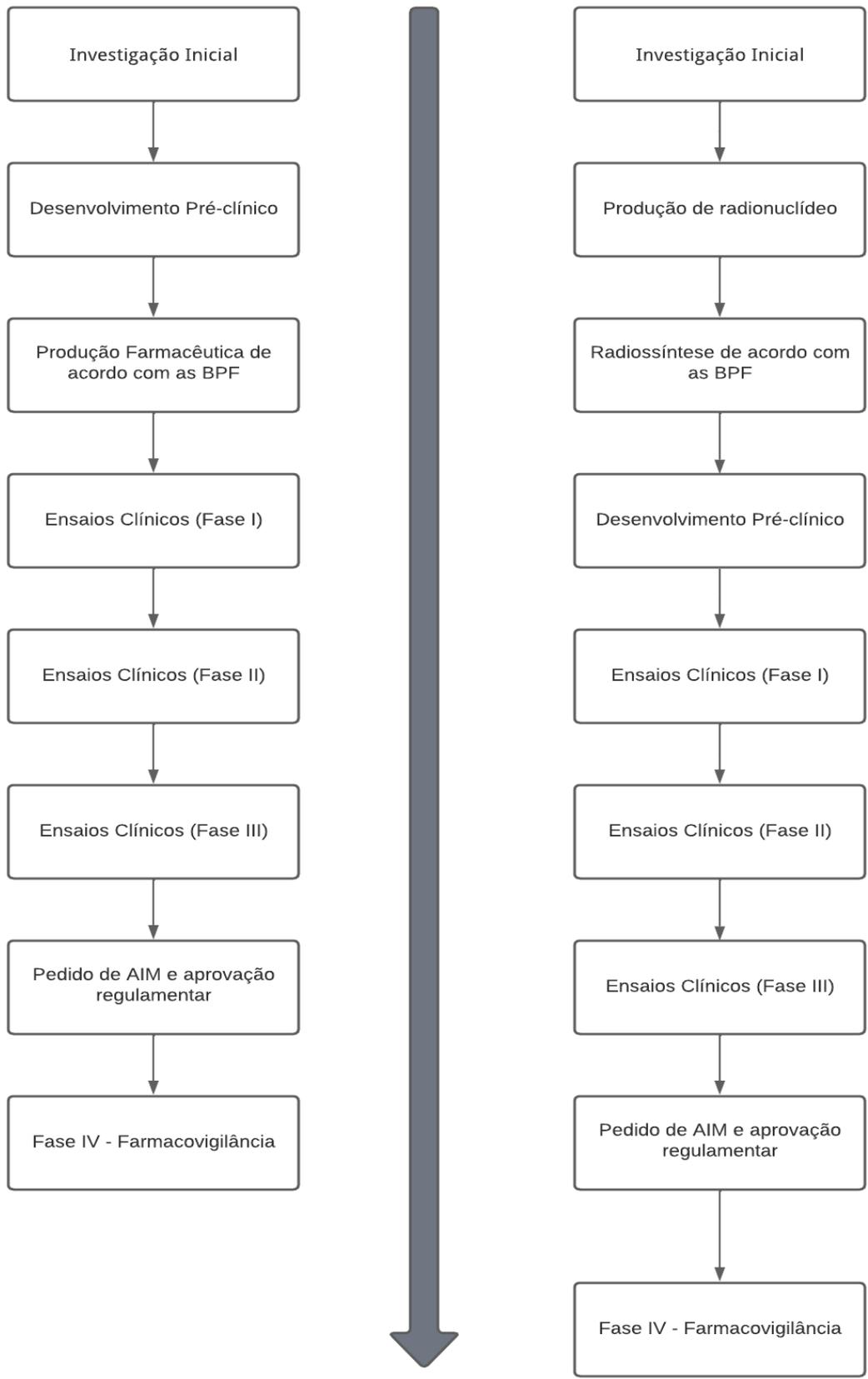


Figura 4. Processo de desenvolvimento de um medicamento tradicional VS medicamento radiofarmacêutico

A primeira etapa do processo, investigação inicial, pretende identificar moléculas com afinidade para determinados recetores ou alvos específicos que quando marcados com radionuclídeos possam ser usados para tratar ou diagnosticar uma determinada doença. No caso dos MR, após a identificação e validação do ligando, segue-se a seleção do radionuclídeo de acordo com o objetivo da radiomarcção e a radiosíntese do MR.

A fase seguinte envolve o desenvolvimento não-clínico, onde são realizados os estudos não clínicos, necessários para o pedido de autorização de ensaios clínicos, nos quais os compostos são testados em modelos celulares e animais de forma a avaliar a sua eficácia, toxicidade e segurança. Nestes estudos são avaliados vários parâmetros, tais como o metabolismo, estabilidade, toxicidade, dosimetria, entre outros. A fase do desenvolvimento não-clínico, deve seguir uma certa estrutura legal imposta pelas instituições legislativas da EU como o Parlamento Europeu. Além da estrutura legal, existem *guidelines* que servem de apoio à realização desta etapa de desenvolvimento de um medicamento. Quer a legislação necessária quer as *guidelines* a seguir na fase de desenvolvimento não-clínico são abordadas na **Tabela 3**. [1; 3; 5; 7]

Tabela 2. Legislação e Guidelines no Desenvolvimento Não-Clínico

Desenvolvimento Não-Clínico	
Legislação	<ul style="list-style-type: none"> • Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano; • Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos;
Guidelines	<ul style="list-style-type: none"> • “<i>ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals</i>”; • “<i>Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products</i>”; • “<i>ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals</i>”; • “<i>ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use</i>”; • “<i>Non-clinical local tolerance testing of medicinal products</i>”;

Para além dos estudos não-clínicos aplicáveis a medicamentos tradicionais, os MR requerem também estudos específicos, devido às suas características intrínsecas, e dependendo se o seu propósito for terapêutico ou de diagnóstico. Esta fase do desenvolvimento de um MR tem o suporte de diretrizes como a “*Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals*” sendo esta usada concomitantemente com as seguintes diretrizes e diretivas [6]:

- “*Directives of the European Atomic Energy Community (EURATOM) (Directive 2013/59/Euratom)*”
- “*Directive 2001/83/EC, as amended in particular Directive 2001/83/EC Art 10(4) and Part II of the 101 Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.*”
- “*Directive 201063/EU on the protection of animals used for scientific purposes.*”
- “*Directive 2004/10/EC on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions 104 relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their 105 applications for tests on chemical substances.*”
- “*CHMP/SWP/28367/07 (July 2017): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in 107 human and early clinical trials with investigational medicinal products.*”
- “*EMA/CHMP/QWP/306970/2007: Guideline on Radiopharmaceuticals.*”
- “*ICH S6(R1) (December 2011): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.*”
- “*ICH S9 (Oct 29, 2009): Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals.*”
- “*ICH M3(R2) (Dec. 2009): Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and 113 marketing authorization for pharmaceuticals.*”
- “*ICH S7A (June 2001): Note for guidance on safety pharmacology studies for human 115 pharmaceuticals.*”

A "Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals" foi emitida pela EMA e fornece orientações para a avaliação não clínica de um MR, embora esteja ainda em versão "draft". Os estudos não clínicos para os MR são essenciais para avaliar a segurança e eficácia do medicamento, bem como para determinar o seu perfil farmacológico e toxicológico. Esta diretriz demonstra quais os estudos que têm de ser feitos como [6]:

- Estudos de Farmacologia: Avaliação das propriedades farmacológicas do radiofármaco, como a sua ligação a recetores específicos ou outras interações com o organismo.
- Estudos de Toxicidade de Dose Única: Determinação da toxicidade do MR após uma única exposição.
- Estudos de Toxicidade de Doses Repetidas: Avaliação dos efeitos tóxicos após exposições repetidas ao MR, geralmente realizados em animais durante um período prolongado.
- Estudos de Genotoxicidade: Investigação dos efeitos do MR no material genético, incluindo testes de genotoxicidade.
- Estudos de Carcinogenicidade: Avaliação do potencial do MR em induzir o desenvolvimento de tumores em animais.
- Estudos de Distribuição e Excreção: Determinação da distribuição do MR no corpo e sua excreção através de estudos de biodistribuição e farmacocinética.
- Estudos de Tolerância Local: Investigação da tolerância local do MR em órgãos ou tecidos onde será administrado.
- Estudos de Irradiação: Avaliação dos efeitos da radiação emitida pelo MR nos tecidos circundantes.

Esta diretriz também apresenta a flexibilidade necessária a ter para cada MR, apresentando vários casos possíveis, como um MR conhecido em que o radionuclídeo seja alterado, a adição de um radionuclídeo a um medicamento não-radioativo conhecido ou alterações mínimas ao ligando de um MR.

O Desenvolvimento clínico de um medicamento é geralmente realizado através de três fases. A fase I é executada com um número reduzido de pessoas (20-80), sendo eles voluntários saudáveis e dura aproximadamente um ano. O objetivo da fase I é encontrar a dose mínima com efeito farmacológico e a dose máxima tolerada sem causar efeitos secundários. Com a fase bem-sucedida, o ensaio clínico avança para a fase II, durando normalmente dois anos, onde a população do ensaio aumenta (100-500) e o medicamento é testado em doentes. Nesta fase é testado a eficácia do medicamento e além disso ainda é testado a segurança, as doses com maior eficácia e o melhor método de administração. A fase III pode durar mais de quatro anos e envolve centenas a milhares de doentes. Esta fase é usada para testar os resultados da fase II numa população maior e obter robustez sobre os dados de eficácia, segurança e sobre a relação benefício-risco do medicamento. Na fase III o medicamento é comparado com placebo, quando permitido eticamente, ou com um medicamento comparador [23].

A fase do desenvolvimento clínico de todos os medicamentos deve ser realizada segundo a legislação aplicável na Europa e tendo como apoio as várias diretrizes providenciadas pela EMA de forma a ajudar a que o processo de ensaios clínicos decorra conforme as normas impostas e que haja a segurança de todos os participantes envolvidos. A legislação aplicável na fase de ensaios clínicos está listada abaixo, e descreve-se com mais detalhe no Capítulo 2 desta Dissertação.

- Regulamento N° 536/2014 (31 de janeiro de 2022)
- Regulamento 2022/2239 (6 de setembro de 2022)
- Regulamento 2017/556 (24 de março de 2017)
- Regulamento 2017/1569 (23 de maio de 2017)
- Regulamento 2022/20 (7 de janeiro de 2022)

As diretrizes correspondentes à realização de um ensaio clínico estão descritas no Volume 10 do EudraLex que contém toda a legislação e documentos de suporte aplicáveis à realização de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano com base do novo regulamento, este está dividida por capítulos [20]:

Capítulo II – Relatórios de segurança

- Diretriz E2F do ICH — Nota de orientação sobre relatórios atualizados de segurança do desenvolvimento (setembro de 2010);

Capítulo III — Qualidade

- Diretriz sobre as responsabilidades do promotor no que diz respeito ao manuseamento e expedição de medicamentos experimentais para uso humano, em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as BPF;
- Diretriz relativa aos requisitos da documentação de qualidade química e farmacêutica relativa a medicamentos experimentais em ensaios clínicos (revisão 2 — janeiro de 2022);
- Diretriz relativa aos requisitos de documentação de qualidade relativa a medicamentos experimentais biológicos em ensaios clínicos (Revisão 2 — janeiro de 2022);

Capítulo V — Documentos complementares

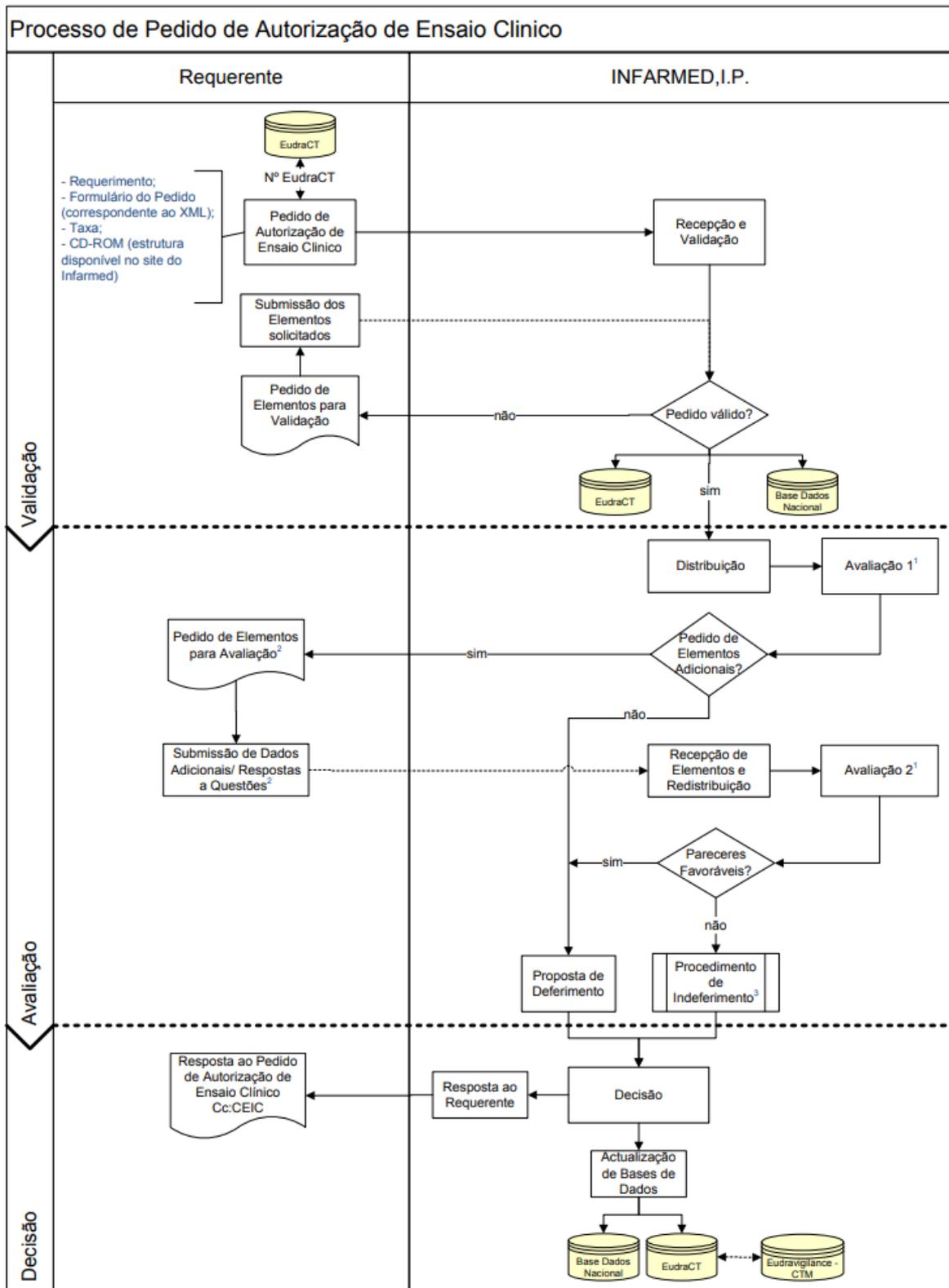
- Diretriz sobre estratégias para identificar e atenuar os riscos associados aos primeiros ensaios clínicos em humanos e precoces com medicamentos experimentais — EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. I (julho de 2017);
- Diretriz para boas práticas clínicas — ICH E6(R2) — EMA/CHMP/ICH/135/1995 (2016);

Após a fase dos ensaios clínicos e estando demonstrada a qualidade, segurança e eficácia do MR, segue-se o pedido de autorização de introdução no mercado às autoridades competentes. Por fim, após a sua introdução no mercado, continua a existir uma monitorização do MR com o propósito de identificar quaisquer efeitos adversos não previstos e garantir a sua segurança contínua.

1.4 Enquadramento regulamentar nos ensaios clínicos

A realização de ensaios clínicos na Europa requer a submissão de um pedido de ensaio clínico às autoridades competentes que deve ser construído com base nos requisitos legais estabelecidos pela EMA, reunindo toda a informação sobre o medicamento experimental e o ensaio, permitindo às autoridades avaliar e aprovar a realização do mesmo. A Diretiva 2001/20/EC veio estabelecer as regras para a realização de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano, harmonizando os requisitos legais na UE. Esta diretiva foi transposta para lei nacional através da conhecida “Lei da Investigação Clínica”, Lei nº21/2014. De acordo com a diretiva anterior, o pedido de ensaio clínico era submetido à autoridade INFARMED (**Figura**

5) e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) (**Figura 6**), de acordo com os seguintes procedimentos:



1- Avaliação nas vertentes consideradas necessárias: Qualidade Farmacêutica, Pré-Clinica e Clínica

2- Paragem de prazo legal enquanto se aguardam as respostas do requerente

3- De acordo com o Código do Procedimento Administrativo: Audiência dos interessados (artigos 100º a 102º; 101º - Audiência Escrita e 102º - Audiência Oral)

Figura 5. Fluxograma de um Pedido de Autorização de Ensaio Clínico ao INFARMED [30]

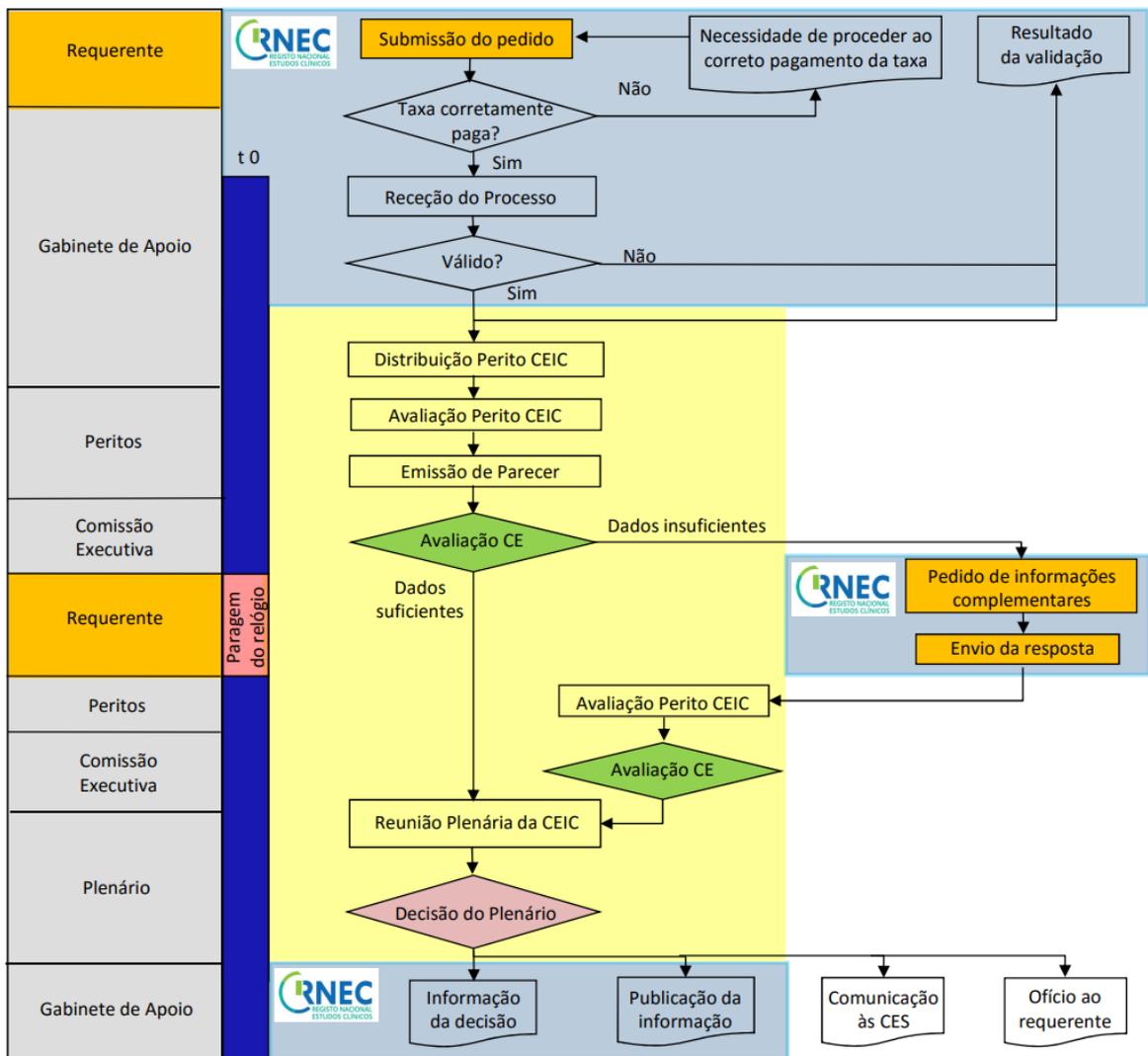


Figura 6. Fluxograma de um Pedido de Autorização de Ensaio Clínico à CEIC [18]

A Diretiva 2001/20/EC esteve em vigor até 31 de janeiro de 2022, data em que a legislação aplicável à condução de ensaios clínicos na UE sofreu uma alteração profunda através da implementação do novo Regulamento N° 536/2014. Este novo regulamento teve como objetivo simplificar e agilizar o processo de aprovação de ensaios clínicos na UE e, assim, incentivar a realização de mais ensaios clínicos em toda a UE. Está previsto um período de transição de três anos, sendo este dividido em três períodos (**Figura 7**). [39]

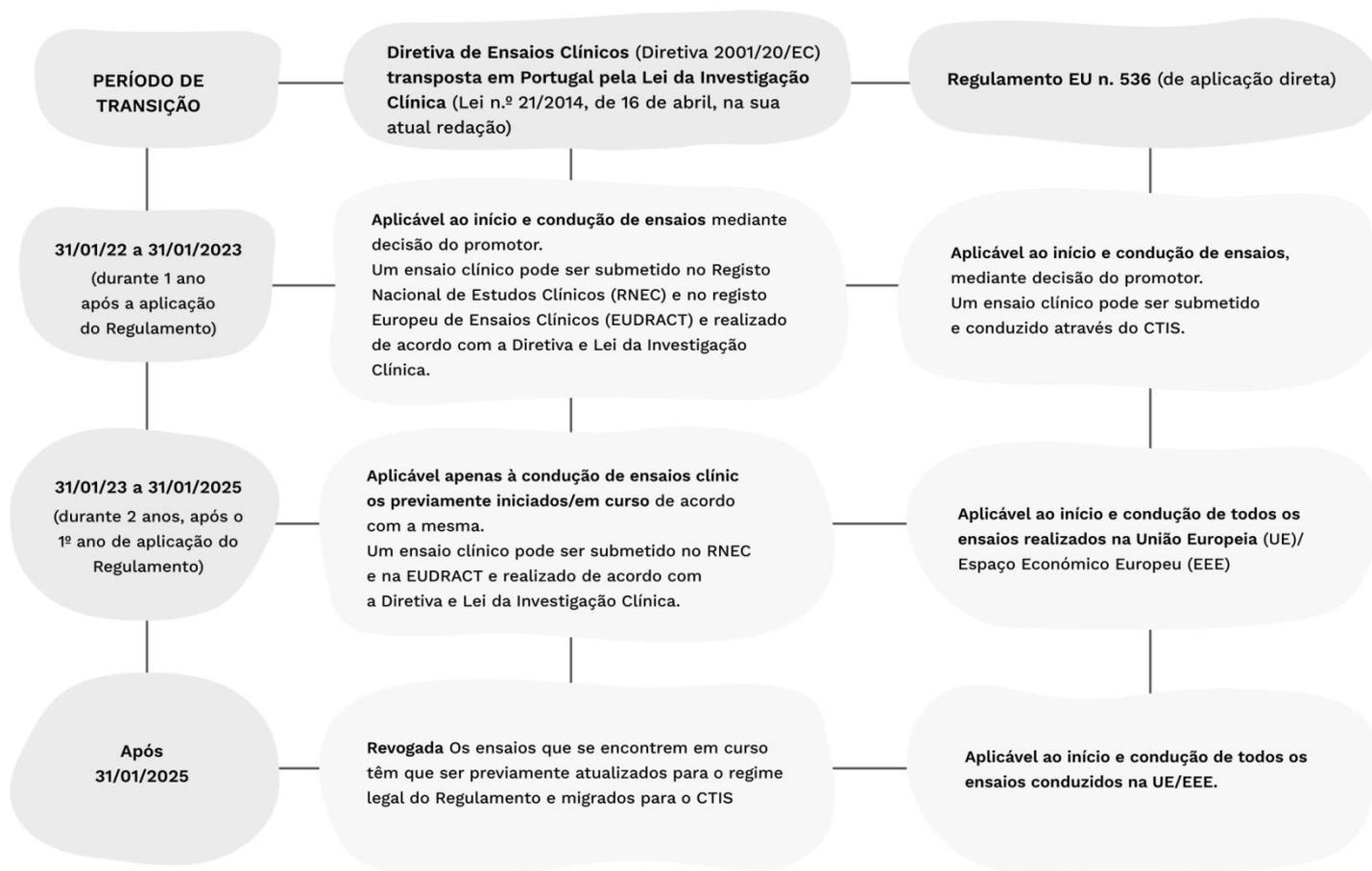


Figura 7. Período de transição do novo Regulamento 536/2014 [39]

Uma das principais diferenças entre a Diretiva 2001/20/EC e o Regulamento No 536/2014 é o processo de aprovação do pedido de autorização de ensaio clínico. A Diretiva 2001/20/EC permitia que os Estados-Membros aprovassem ensaios clínicos independentemente, o que muitas vezes resultava em atrasos e diferenças na aprovação de ensaios clínicos em toda a UE. O Regulamento No 536/2014 introduziu um processo de aprovação de ensaio clínico centralizado que tem como objetivo harmonizar e agilizar este processo em toda a UE, através do Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS) [16]. O portal CTIS permite o acesso a informações sobre ensaios clínicos em toda a UE, aumentando a transparência e facilitando a partilha de informações entre os vários estados-membros [15]. Neste processo centralizado (**Figura 8**), o conteúdo do pedido e a avaliação são divididos em duas partes: a Parte I que contém a documentação científica e informações relativas ao medicamento e a Parte II que contém a documentação nacional e relativa aos participantes. A lista de documentos e informações necessárias está descrita nos anexos do Regulamento, e resumem-se abaixo [42] (**Tabela 4**).

Tabela 3. Documentação a apresentar no âmbito de um pedido de autorização de ensaio clínico (PAEC).

Documentação para o PAEC	<ul style="list-style-type: none"> • Introdução e princípios gerais; • “Cover letter”; • Formulário de candidatura da EU; • Protocolo; • Brochura do Investigador; • Documentação relacionada com o cumprimento das BPF para o Produto Medicinal de Investigação; • Dossier do Medicamento Experimental (IMPD); • Dossier do Produto Medicinal Auxiliar; • Pareceres científicos e plano de investigação pediátrica; • Conteúdo da rotulagem dos medicamentos experimentais; • Regime de recrutamento (informações por estado-membro em causa); • Informações sobre o sujeito, formulário de consentimento informado e procedimento de consentimento informado (informações por estado-membro em causa); • Idoneidade do investigador (informações por estado-membro em causa); • Adequabilidade das instalações (informações por estado-membro em causa); • Prova de cobertura de seguro ou indemnização (informações por estado-membro em causa); • Disposições financeiras e outras (informações por estado-membro em causa); • Prova de pagamento da taxa (informação por estado-membro em causa); • Prova de que os dados serão tratados em conformidade com a legislação da UE em matéria de proteção de dados;
--------------------------	---

Em relação à documentação necessária, e no contexto deste trabalho, salientam-se:

- o Dossier do Medicamento Experimental (IMPD), que contém informações detalhadas sobre o medicamento, incluindo dados sobre a qualidade do medicamento experimental, resultados de estudos não clínicos e clínicos (caso existam), e informação sobre a avaliação do benefício/risco.

- Brochura do Investigador (BI), onde deverão estar compilados os dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais), que são relevantes para o estudo desse(s) medicamento(s) em seres humanos.

Estando a documentação completa, o promotor prossegue com a submissão do pedido às autoridades competentes (**Figura 8**).

O processo de submissão e aprovação é então realizado:

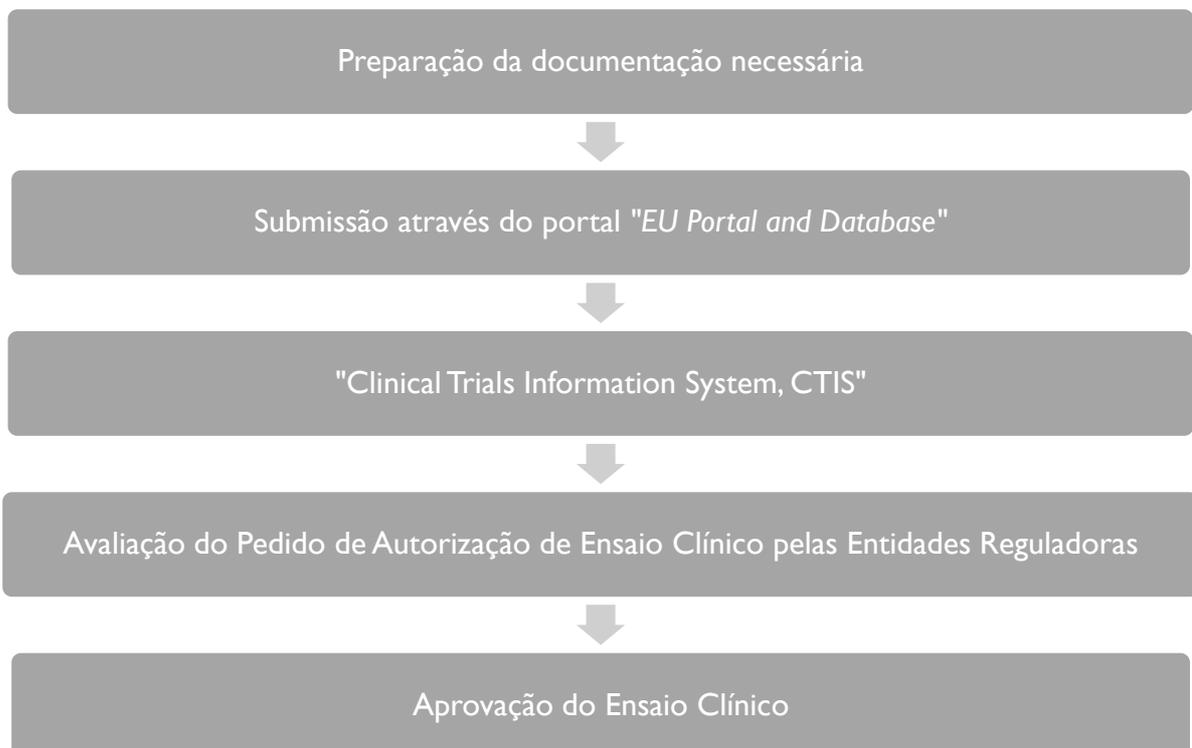


Figura 8. Pedido de Autorização de Ensaio Clínico e submissão de acordo com o Regulamento N° 536/2014 [42]

O processo de avaliação da submissão inicial do pedido de autorização de ensaio clínico é repartido em três fases, validação, avaliação e decisão. Normalmente este processo tem uma duração de 60 dias sendo o seu objetivo determinar se o ensaio clínico é adequado para ser realizado num Estado-Membro da EU. [10]

A fase de avaliação inclui duas partes, sendo que a parte I consiste numa avaliação conjunta dos Estados-Membros relacionados liderados pelo Estado-membro que submeteu o pedido, que também submete a conclusão da parte I e a parte II consiste numa avaliação em separado de cada Estado-membro em questão em que resulta numa submissão de cada conclusão individual. A fase de avaliação pode durar até 45 dias, este período pode ser estendido até 31 dias adicionais. Após a fase de avaliação, existe um período até 5 dias para a realização da decisão de cada Estado-membro em questão. [10]

Com o novo regulamento há um estabelecimento de prazos específicos para as entidades reguladoras tomarem decisões sobre os pedidos de autorização levando a uma maior previsibilidade e permitindo um planeamento mais eficiente no início de um ensaio clínico, no caso de um MR esta é uma melhoria significativa porque irá permitir uma gestão mais eficiente em etapas como o recrutamento de participantes e a preparação da infraestrutura e recursos. No caso particular dos MR, o Regulamento No 536/2014 trouxe algumas mudanças significativas em relação à Diretiva 2001/20/EC, nomeadamente a distinção entre MR para aplicações de diagnóstico e MR para uso terapêutico. [22] Os MR para uso terapêutico são considerados “iguais” a um medicamento convencional em todos os aspetos. Contudo, no caso dos MR para uso em diagnóstico o novo regulamento apresenta alterações significativas, sobretudo ao nível do fabrico e rotulagem do medicamento. No caso de MR para diagnóstico em que a sua preparação seja feita em hospitais, clínicas ou em outro meio clínico, por farmacêuticos ou qualquer outra pessoa que esteja legalmente habilitada no Estado Membro a realizar a preparação do MR, e em que o uso do MR seja exclusivo ao hospital, clínica ou outro meio clínico e faça parte do ensaio clínico que esteja a ser conduzido no mesmo Estado Membro em que foi feito a sua preparação (Artigo. 61.5.b do Regulamento N° 536/2014) as alterações foram as seguintes [22; 42]:

- I. Deixa de haver necessidade para uma autorização de fabrico e importação (prevista no Art 61.1), o que faz com que a preparação de MR de diagnóstico a ser usados como medicamentos experimentais em ensaios clínicos seja facilitada;
- II. Não há necessidade de aplicação das boas práticas de fabrico (BPF) previstas no Artigo 63 (Art 63.2).
- III. Rotulagem simplificada para os MR de diagnóstico experimentais e os MR de uso auxiliar. Esta alteração irá permitir o uso de rótulos adequados com as características específicas dos MR, especialmente considerações de segurança a ter com a radiação do MR.

1.5 Radiofármacos no Diagnóstico da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente a função cognitiva e a memória sendo a principal causa de demência. A patologia da DA envolve a formação de placa amilóide e emaranhados neurofibrilares no cérebro, que levam à perda de células cerebrais e sinapses, especialmente nas regiões do hipocampo e do córtex cerebral. Embora a causa exata da DA ainda não seja completamente compreendida, estudos sugerem que fatores genéticos e ambientais, lesões cerebrais traumáticas, envelhecimento, inflamação crônica e doenças vasculares, podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença. O diagnóstico da DA é baseado na avaliação clínica dos sintomas e exames de imagem cerebrais, como a tomografia por emissão de positrões (PET). [38; 47; 48; 49; 51]

Atualmente não há cura para a DA, mas a compreensão da fisiopatologia subjacente à doença tem sido uma área de investigação ativa há várias décadas, focando-se em certos mecanismos como o metabolismo anormal da proteína tau, os peptídeos beta-amilóide, a resposta inflamatória e o dano provocado pelas colinesterases, de forma a desenvolver tratamentos que sejam capazes de parar ou alterar a progressão da DA. [13; 38]

Neste trabalho, detalhamos a utilização de um MR para diagnóstico na DA. Especificamente, o MR é usado num exame de imagem através da técnica PET no qual é observada uma imagem do alvo, que resulta da radiação emitida pelo MR.

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma técnica de imagem médica não invasiva que utiliza um MR para detetar e medir a atividade metabólica e molecular no organismo. O MR é composto por um ligando que é marcado com um radionuclídeo. Após injetado no doente, o MR acumula-se em tecidos específicos, como o cérebro. [47; 48; 49; 51]

No caso do diagnóstico da DA, a PET é usada para detetar certos aspetos da doença como a presença de placas amilóides no cérebro ou o excesso da proteína tau. Um exemplo de um MR usado na PET para no diagnóstico da DA é o Florbetapir F-18 marcado com flúor-18, específico para deteção de placas beta-amilóide [17]. Esta técnica de imagem tem sido amplamente utilizada no diagnóstico da doença de Alzheimer. A imagem PET pode ajudar a distinguir entre a doença de Alzheimer e outras formas de demência, bem como permitir o acompanhamento da progressão da doença ao longo do tempo. Além disso, a PET também

pode ser usada para avaliar a eficácia de novos tratamentos para a doença de Alzheimer.[47; 48; 49]

1.6 Objetivo

O trabalho desenvolvido tem como objetivo identificar os requisitos legais aplicáveis ao desenvolvimento de novos radiofármacos de acordo com as diretrizes europeias relativas a ensaios clínicos, em particular o novo Regulamento de Ensaio Clínicos (Regulamento (UE) n.º 536/2014) que entrou em vigor a 31 de janeiro de 2022.

Como mencionado anteriormente, os MR são uma classe especial de medicamentos e são usados no diagnóstico da DA. Para um MR ser aprovado para comercialização, tem de passar por várias etapas que fazem parte do processo de desenvolvimento de um medicamento, incluindo a fase dos ensaios clínicos. Neste contexto, este trabalho pretende identificar e aplicar os requisitos legais e regulamentares para a realização de ensaios clínicos de acordo com a legislação em vigor, contribuindo para a instrução de um pedido de autorização de ensaio clínico para um novo MR e processo de submissão.

Este trabalho foi desenvolvido na ICNAS Pharma, uma empresa farmacêutica sob a égide da Universidade de Coimbra, que produz uma grande variedade de radiofármacos marcados com emissores de positrões de curta duração. A ICNAS PHARMA detém certificado GMP para o fabrico de medicamentos e medicamentos experimentais, duas autorizações de introdução no mercado, e abastece todos os hospitais e centros de imagiologia nacionais que dispõem de tomógrafos para a realização de exames PET.

2. Desenvolvimento de um Biomarcador para a proteína TAU no Diagnóstico da Doença de Alzheimer

A DA é a causa mais comum de demência, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. O mecanismo subjacente a esta doença envolve a acumulação no cérebro de agregados de proteínas anormais, como a β amilóide ($A\beta$) e tau. Geralmente, os sintomas ocorrem numa fase tardia da doença e, aquando do diagnóstico clínico da DA, existe já uma perda neuronal significativa em várias regiões do cérebro. [13; 38]

A proteína tau é uma proteína intracelular que estabiliza os microtúbulos no interior das células nervosas. Na DA, a proteína tau sofre modificações anormais e acumula-se sob a forma de emaranhados neurofibrilares no cérebro. Estes emaranhados de proteína tau estão associados à degeneração neuronal e aos sintomas clínicos da doença. Portanto, a deteção precoce e a quantificação destes emaranhados são fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento da DA. [13; 38]

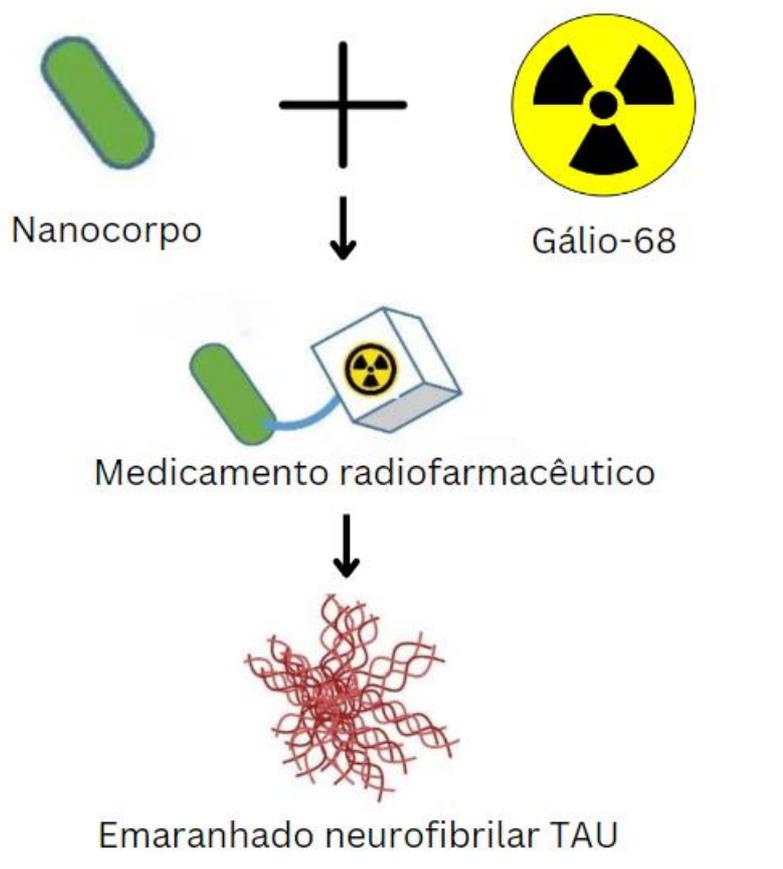


Figura 9. Medicamento radiofarmacêutico para o diagnóstico da doença de Alzheimer

O ^{68}Ga possui características favoráveis para ser usado no diagnóstico da DA, tais como o tempo de semi-vida conveniente ($T_{1/2} = 68$ minutos) e a emissão de raios gama que permitem a obtenção de imagens de alta resolução e baixa exposição à radiação. [35]

O uso de um nanocorpo como ligando oferece diversos benefícios significativos. Os nanocorpos, também conhecidos como "anticorpos de domínio único" ou "*nanobodies*", são fragmentos de anticorpos que apresentam características únicas e vantajosas em relação aos anticorpos convencionais. Alguns dos benefícios da utilização de um nanocorpo como biomarcador no diagnóstico da doença de Alzheimer são[36]:

- A alta especificidade e afinidade do nanocorpo, o que permite que o biomarcador seja preciso na detecção dos emaranhados neurofibrilares que contêm a proteína tau;
- Excelente capacidade de penetração nos tecidos permitindo que o MR alcance as regiões afetadas pela doença;
- A rápida eliminação no organismo devido ao tempo de semi-vida relativamente curto dos nanocorpos, levando a uma redução da exposição do doente à radiação.

Este trabalho, realizado na ICNAS Pharma, enquadra-se num projeto em curso que consiste no desenvolvimento de um novo biomarcador, constituído por um nanocorpo (ligando) radiomarcado com Gálio-68 (^{68}Ga), para a detecção da proteína tau no diagnóstico da doença de Alzheimer (**Figura 9**). Sendo objetivo prosseguir para a realização de ensaios clínicos com este novo MR, é necessário avaliar quais os requisitos regulamentares e documentação a apresentar.

2.1 Enquadramento regulamentar para o Ensaio Clínico e Instrução do Pedido de Autorização

O pedido de autorização de ensaio clínico deve conter várias informações relativas ao medicamento experimental, para demonstrar que este é este é potencialmente seguro e eficaz.

Tendo em consideração o período de transição mencionado anteriormente, dado que o ensaio decorrerá após 31/01/2023, os requisitos legais aplicáveis são os descritos no Regulamento N° 536/2014 e restantes listados na **Tabela 5** [42; 43; 44; 45; 46] .

Tabela 4. Legislação aplicável aos Ensaios Clínicos

Legislação	<ul style="list-style-type: none">• Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano• Diretiva 2005/28/EC da Comissão de 8 de abril de 2005 que estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos• Regulamento 2022/2239 da Comissão de 6 de setembro de 2022 que altera o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito aos requisitos de rotulagem de medicamentos experimentais e auxiliares não autorizados para uso humano• Regulamento 2017/556 da Comissão de 24 de março de 2017 relativo às disposições pormenorizadas aplicáveis aos procedimentos de inspeção de boas práticas clínicas nos termos do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho• Regulamento 2017/1569 da Comissão de 23 de maio de 2017 que complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho especificando os princípios e diretrizes para as boas práticas de fabrico de medicamentos experimentais para uso humano e disposições relativas às inspeções• Regulamento 2022/20 da Comissão de 7 de janeiro de 2022 que estabelece regras de execução do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito ao estabelecimento de regras e procedimentos para a cooperação dos Estados-Membros na avaliação da segurança dos ensaios clínicos• Lei n.º 21/2014 (16 de abril) da Assembleia da República de Portugal alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, regula a investigação clínica.
-------------------	---

Adicionalmente, as diretrizes e *guidelines* científicas emitidas pela Comissão Europeia e a EMA devem ser também consideradas na preparação e condução de um ensaio clínico (**Tabela 6**).

[2; 4; 5; 6; 8; 9; 11; 25; 26; 27; 33; 40; 41; 50]

Tabela 5. Diretrizes e *guidelines* aplicáveis aos ensaios clínicos.

Diretrizes	<ul style="list-style-type: none">• Diretriz E2F do ICH — Nota de orientação sobre relatórios atualizados de segurança do desenvolvimento;• Diretriz sobre as responsabilidades do promotor no que diz respeito ao manuseamento e expedição de medicamentos experimentais para uso humano, em conformidade com as Boas Práticas Clínicas e as Boas Práticas de Fabrico;• Diretriz relativa aos requisitos da documentação de qualidade química e farmacêutica relativa a medicamentos experimentais em ensaios clínicos;• Diretriz relativa aos requisitos de documentação de qualidade relativa a medicamentos experimentais biológicos em ensaios clínicos;• Diretriz sobre estratégias para identificar e atenuar os riscos associados aos primeiros ensaios clínicos em humanos com medicamentos experimentais;• Diretrizes para boas práticas clínicas — ICH E6(R2) — EMA/CHMP/ICH/135/1995 (2016);• “<i>Guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)</i>” (2014);• “<i>Guidelines to PET measurements of the target occupancy in the brain for drug development</i>” (2016);• “<i>Guideline to Regulations for Radiopharmaceuticals in Early Phase Clinical Trials in the EU</i>” (2008);• “<i>Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals</i>” (2021);• “<i>EANM guideline on quality risk management for radiopharmaceuticals</i>” (2022);• “<i>EANM guideline for harmonisation on molar activity or specific activity of radiopharmaceuticals: impact on safety and imaging quality</i>” (2021);• “<i>EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals</i>” (2020);• “<i>Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals</i>” (2018) (Draft);
-------------------	--

2.1.1 Requisitos não-clínicos

O dossier do medicamento experimental (IMPD) é um dos documentos necessários para o pedido de autorização, e inclui informação sobre o medicamento experimental da qual destacamos neste trabalho a informação dos estudos não clínicos. A “*Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals*” apresenta diversos cenários de MR [6]. No caso prático deste trabalho, o MR a ser desenvolvido no ICNAS corresponde ao uso de um radionuclídeo já conhecido (^{68}Ga), com uma nova molécula, o nanocorpo usado como ligando.

O MR a ser desenvolvido é um MR de diagnóstico para a identificação e quantificação da proteína TAU, logo a abordagem a ser usada será a que está descrita no ponto 5.3 “*Non-clinical safety programme of a new radiopharmaceutical using microdose*” da “*Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals*”. Este ponto da *guideline* demonstra que a abordagem de microdose (ICH M3(R2)) pode ser aplicada. De acordo com a definição da diretriz ICH M3(R2), uma microdose é definida como $\leq 100 \mu\text{g}$, se a dose total for $\leq 1/100$ do Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis e se a dose for $\leq 1/100$ da dose ativa farmacologicamente sendo esta a primeira abordagem. Na segunda abordagem é definida como uma dose total acumulativa de $\leq 500 \mu\text{g}$, sendo esta administrada cinco vezes em doses de $\leq 100 \mu\text{g}$ em que cada dose representa $\leq 1/100$ do Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis e $\leq 1/100$ da dose ativa farmacologicamente [6].

No caso do MR em desenvolvimento será usada a primeira abordagem, uma vez que não é pretendido um efeito farmacológico e apenas uma dose muito pequena será administrada através de uma administração única. Neste caso os requisitos não-clínicos pretendidos deste MR são os demonstrados na **Tabela 7**. [6]

Tabela 6. Requisitos não-clínicos do MR em estudo

REQUISITOS NÃO-CLÍNICOS

Farmacologia	<ul style="list-style-type: none">• Os MR de diagnóstico não têm como objetivo um efeito farmacológico, mas a ausência de efeito farmacológico do ligando deve ser provada. O perfil de interação fármaco/recetor <i>in vitro</i>, é geralmente suficiente.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none">• Um estudo de biodistribuição, incluindo dosimetria deve ser realizado com uma dose única do MR de diagnóstico. Devem estar disponíveis informações sobre a estabilidade, distribuição e eliminação <i>in vivo</i> para permitir a estimativa das doses de radiação nos tecidos e no corpo inteiro de forma a identificar os órgãos-alvo para a distribuição e persistência do MR de diagnóstico. Se relevante, devem ser fornecidas informações sobre a absorção e a biotransformação.
Toxicologia	<ul style="list-style-type: none">• Apresentação dos resultados de um estudo extenso de toxicidade de dose única utilizando a via de administração prevista (geralmente a via IV para radiodiagnóstico), com dados toxicocinéticos para a parte não radioativa.• Um estudo numa espécie, geralmente roedora, pode ser geralmente considerado suficiente.• Nos estudos de dose única serão avaliados exaustivamente os dados de hematologia, química clínica, dados de necropsia e histopatologia.• A investigação da tolerância local, quando aplicável, deve ser efetuada como parte integrante do estudo de dose única.

Relativamente aos estudos de genotoxicidade, estes não são recomendados, mas no caso de dados em relação á avaliação da relação estrutura–atividade estiverem disponíveis, estes também deverão ser submetidos.

No caso do MR do caso prático os estudos não-clínicos que se aplicam ao radionuclídeo ⁶⁸Ga devido a sua característica de radiação deverão se focar na sua segurança logo estudos de toxicologia, irradiação, farmacocinética, carcinogenicidade, distribuição e genotoxicidade (se aplicável) deverão ser realizados. Quanto ao nanocorpo que irá atuar como ligando, existe a necessidade de estudos de farmacologia de forma a provar a ausência de efeito farmacológico, sendo o MR de diagnóstico, além de estudos de farmacocinética de forma a fornecer dados sobre a distribuição no órgão-alvo e a eliminação *in vivo* e estudos de toxicologia de forma a obter dados que provem a segurança do uso do nanocorpo como ligando.

2.1.2 Requisitos de qualidade (IMPD)

No IMPD devem também constar os dados de qualidade, fabrico, controlo do medicamento experimental e dados dos estudos não clínicos e da sua utilização clínica. Estes requisitos são estabelecidos pela EMA e estão descritos em detalhe na diretriz “*Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*”. De acordo com esta diretriz, o IMPD tem um formato semelhante ao Dossier Técnico Comum (CTD) usado no pedido de autorização de Introdução no mercado (AIM), sendo composto por duas partes: a primeira parte sendo relativa à substância ativa e a segunda parte ao produto final.

A diretriz “*Guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)*” [41] foi criada de forma a servir de suporte à descrição dos dados de qualidade e farmacológicos do IMPD. Esta diretriz segue os princípios gerais das diretrizes da EMA, mas é adaptada à natureza especial dos MR. Os dados químicos e farmacológicos são divididos em duas partes, a substância ativa e o produto de investigação final.

Neste caso prático, no IMPD terão de constar os dados de qualidade, químicos e farmacológicos do radionuclídeo como do nanocorpo.

Os requisitos de qualidade da parte da substância ativa que deverão constar no IMPD vão ser descritos através da **Tabela 8.** [41]

Tabela 7. Requisitos de qualidade, químicos e farmacológicos para a substância ativa [41]

REQUISITOS DE QUALIDADE (SUBSTÂNCIA ATIVA)

Nomenclatura	<ul style="list-style-type: none">• Informações relativas à nomenclatura da substância ativa: denominação proposta na DCI, denominação farmacopeia, denominação química (IUPAC, CAS-RN), código laboratorial, outros nomes ou códigos atualmente utilizados.• No caso dos radionuclídeos, deve ser indicado o tipo de isótopo, de acordo com a nomenclatura IUPAC. No caso de geradores de radionuclídeos tanto o radionuclídeo-progenitor como o radionuclídeo-filho são considerados substâncias ativas.
Estrutura	<ul style="list-style-type: none">• A fórmula estrutural deve ser indicada, se aplicável. No caso de pequenos péptidos, deve ser indicada a sequência de aminoácidos juntamente com a posição do radionuclídeo na molécula.• se aplicável, devem ser indicados a fórmula molecular e o peso molecular. No caso de nanopartículas radiomarcadas, cujo peso molecular ou fórmula não sejam definidos com exatidão, deve ser feita uma descrição dos componentes incluídos no radiofármaco.
Propriedades Gerais	<ul style="list-style-type: none">• Deve ser fornecida uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes das substâncias ativas, em especial as propriedades físico-químicas que possam afetar a segurança farmacológica ou toxicológica, como a solubilidade, o pKa, o polimorfismo, isomerismo, log P, permeabilidade, etc. No caso dos radionuclídeos, as propriedades nucleares e físico-químicas devem ser indicadas.
Fabricante	<ul style="list-style-type: none">• O nome, endereço e responsabilidade de todas as instituições de preparação de MR em pequena escala e de cada local de preparação proposto envolvido na preparação e ensaio em pequena escala de um MR experimental devem ser indicados nesta secção.

REQUISITOS DE QUALIDADE (SUBSTÂNCIA ATIVA)

<p>Descrição do processo de preparação e dos controlos em processo</p>	<ul style="list-style-type: none">• Se os radionuclídeos forem produzidos "on-site" as reações nucleares devem ser descritas, incluindo possíveis reações secundárias que produzam radionuclídeos contaminantes indesejáveis. As condições típicas de irradiação, juntamente com uma descrição do composto utilizado para a produção de radionuclídeos. O processo de preparação do MR experimental deve ser descrito, incluindo o processo de radiosíntese, um fluxograma das etapas sucessivas e definindo as etapas críticas, os materiais base, os produtos intermédios, os solventes, os catalisadores e os principais reagentes utilizados.
<p>Controlo de materiais</p>	<ul style="list-style-type: none">• Os materiais utilizados no fabrico de MR experimentais devem ser enumerados, juntamente com um breve resumo da qualidade e controlo de quaisquer atributos que se prevejam serem críticos, por exemplo, quando for necessário um controlo para limitar uma impureza na preparação final dos MR experimentais.• Um certificado de análise (CoA) adequado pode ser suficiente quando os materiais são bem conhecidos e os seus fabricantes estão bem estabelecidos e a sua utilização na preparação de MR está validada.
<p>Controlo das fases críticas e produtos intermédios</p>	<ul style="list-style-type: none">• A preparação de MR, como os que se destinam a ser utilizados com PET é normalmente efetuada com um módulo de síntese totalmente automatizado e, por esta razão, tanto o produto intermédio como a substância ativa não são, em regra, isolados. Isto significa que os controlos das fases críticas e dos produtos intermédios não podem ser efetuados como acontece com os produtos farmacêuticos normais. No entanto, é possível, através do software de controlo do módulo de síntese, monitorizar parâmetros críticos como as temperaturas, a pressão da reação, fluxo de gás e tendências de radioatividade em etapas críticas.

REQUISITOS DE QUALIDADE (SUBSTÂNCIA ATIVA)

Elucidação da estrutura e outras características	<ul style="list-style-type: none">• O tempo de semi-vida curto de muitos radionuclídeos e a quantidade química extremamente pequena do radiofármaco na preparação final do medicamento não permitem a caracterização direta da substância ativa com técnicas de análise química. Por este motivo, a elucidação da estrutura é geralmente efetuada com o análogo não radioativo do MR desejado.
Impurezas	<ul style="list-style-type: none">• As impurezas podem resultar de qualquer uma das etapas do processo de preparação, desde a produção do radionuclídeo ao processo de radiomarcagem, bem como do precursor ou de outros reagentes/solventes utilizados. Podem ser geradas impurezas durante a produção do radionuclídeo ou se o radionuclídeo for obtido a partir de um gerador.• Um resumo breve das potenciais impurezas radioativas e não radioativas deve ser preparado com base no conhecimento de todo o processo de preparação.
Padrões de referência ou materiais	<ul style="list-style-type: none">• Nesta secção, devem ser descritos dois tipos diferentes de padrões de referência. Em primeiro lugar, as fontes de calibração radioativas seladas, a utilizar para calibradores de dose ou para calibrar espectrómetros gama.• Em segundo lugar, padrões não radioativos do MR desejado. Os padrões de referência devem ser de qualidade e pureza adequadas. No caso de padrões de referência bem conhecidos, um CoA deve ser geralmente considerado suficiente. Deve ser indicado um prazo de validade, independentemente de ser atribuído pelo requerente ou pelo fornecedor.

Tabela 8. Requisitos de qualidade do Medicamento Experimental [41]

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

Descrição e composição do Produto Medicinal de Investigação Final	<ul style="list-style-type: none">• A composição qualitativa e quantitativa do ME deve ser declarada e a função de cada componente deve ser indicada. A radioatividade deve, de preferência, ser comunicada em termos de concentração de radioatividade. Uma indicação do sistema de selagem do recipiente pode ser dada nesta secção, embora deva ser fornecida uma descrição mais pormenorizada na secção "Sistema de selagem do recipiente".
Desenvolvimento Farmacêutico	<ul style="list-style-type: none">• Uma breve descrição de todo o processo, especialmente na via de radiosíntese e no desenvolvimento da formulação deve ser fornecida. A natureza peculiar dos MR marcados com radionuclídeos com um tempo de semi-vida curto deve ser sublinhada, com o objetivo de fornecer uma justificação para a variabilidade necessária nas especificações da formulação, tais como a atividade no tempo de referência (ATR). A ATR é definida como a atividade do produto acabado, calculada num tempo de referência adequado, e deve ser indicada no rótulo.
Fabricante	<ul style="list-style-type: none">• Devem ser indicados o(s) nome(s), endereço(s) e responsabilidades de todas as instituições envolvidas na preparação em pequena escala de MR e da realização do ensaio do MR experimental.• Quaisquer laboratórios contratados cujos resultados sejam utilizados para documentar a qualidade do produto final devem ser indicados, tais como laboratórios de microbiologia e de análise de solventes.• No caso do MR em questão, a ICNAS PHARMA será a entidade responsável pela preparação do MR.

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

Fórmula do lote	<ul style="list-style-type: none">• A fórmula do lote deve incluir todos os materiais que são relevantes na preparação de um único lote do ME pretendido.• O tamanho do lote, que deve ser entendido como o número de unidades individuais do medicamento acabado deve ser indicado, embora muitas vezes um lote de um MR seja um único frasco para injetáveis.
Descrição do processo de preparação e dos controlos em processo	<ul style="list-style-type: none">• Deve ser fornecido um fluxograma das etapas sucessivas, indicando os componentes utilizados em cada etapa e incluindo quaisquer controlos em processo relevantes. Além disso, deve ser incluída uma descrição do processo de fabrico. Nesta secção, deve ser dado maior ênfase aos aspetos de purificação e de formulação da preparação.• Outros controlos podem incluir a verificação de parâmetros ambientais e microbiológicos, embora devam ser considerados como controlos indiretos do processo e não como controlos em processo.• Os processos de limpeza e segregação da preparação do MR e dos precursores químicos orgânicos devem ser indicados. Deve indicar-se a escala de produção de tamanhos dos lotes a utilizar no ensaio clínico, embora os lotes de ME sejam frequentemente representados por um único frasco.
Validação do processo e/ou avaliação	<ul style="list-style-type: none">• O processo de preparação do MR experimental deve ser validado através da preparação e submissão de três lotes consecutivos independentes do produto acabado a um programa completo de controlo da qualidade.• Devido ao tempo de semi-vida curto do radionuclídeo em causa e à natureza inerente do processo, pode ser aceite uma amplitude de concentrações radioativas para o ME.• Deve existir uma tabela com as especificações de libertação e uma tabela dos resultados dos lotes de ensaio que demonstrem a conformidade com as especificações de libertação.

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

<p>Controlo de Excipientes: Especificações</p>	<ul style="list-style-type: none">• Deve ser indicada a referência à Farmacopeia Europeia, se aplicável. Se o excipiente satisfizer os critérios Ph. Eur., apenas a verificação do aspeto, da integridade da embalagem, do prazo de validade e do CoA devem ser considerados obrigatórios.
<p>Controlo do ME: Especificações</p>	<ul style="list-style-type: none">• Cada lote do medicamento radiofarmacêutico deve ser submetido a um controlo de qualidade a fim de avaliar a pureza química, radioquímica, do radionuclídeo e biológica do produto acabado.• As especificações e os critérios de aceitação dos vários ensaios devem ser apresentados sob a forma de uma tabela. Também deve ser especificado quais os testes que devem ser efetuados antes ou depois da libertação do produto acabado.
<p>Controlo do ME: Procedimentos analíticos</p>	<ul style="list-style-type: none">• Os procedimentos analíticos, bem como as condições experimentais estabelecidas durante a fase de desenvolvimento do MR, devem ser descritos para todos os ensaios incluídos nas especificações.
<p>Controlo do ME: Validação dos procedimentos analíticos</p>	<ul style="list-style-type: none">• Diretrizes gerais da Conselho Internacional sobre Harmonização (ICH) sobre validação de procedimentos analíticos indicam quais os parâmetros que devem ser considerados para validação, e que critérios de aceitação devem ser aplicados.• Métodos analíticos utilizados para controlar a qualidade dos produtos acabados devem ser validados.• A validação de parâmetros que dependem da quantificação da radioatividade pode, em algumas circunstâncias, não ser relevante no caso de análises por radio-HPLC ou radio-TLC, em que a pureza radioquímica é determinada como um rácio entre áreas ou, não sendo necessária uma medição quantitativa absoluta.

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

Controlo do ME: Análise de lotes	<ul style="list-style-type: none">• Devem ser incluídos dados relativos a lotes representativos do ME, de preferência sob a forma de tabelas. Estes dados devem conter informações relativas ao número e à dimensão dos lotes, bem como o local de produção, os métodos de produção, os dados de produção, testes de controlo da qualidade realizados e os seus resultados, bem como os respetivos critérios de aceitação. Os dados obtidos em validações podem também ser utilizados para este fim.
Justificação das Especificações	<ul style="list-style-type: none">• No caso de ME em ensaios clínicos de fase I, deve ser suficiente justificar as especificações e os critérios de aceitação dos produtos de degradação e quaisquer outros parâmetros que possam ser relevantes para o desempenho do MR. Se necessário, deve ser dada uma justificação toxicológica.• A definição das especificações para as impurezas deve basear-se numa combinação de fontes, tais como dados experimentais obtidos durante a fase de desenvolvimento (radio)farmacêutico, literatura científica, se aplicável, e com a ajuda de diretrizes adequadas.
Justificação das Especificações	<ul style="list-style-type: none">• É apresentada uma classificação das impurezas, uma justificação da elaboração para a definição de critérios de aceitação, limites e limiares, com exemplos de cálculo.• Frequentemente, no caso dos MR PET, haverá solventes residuais da purificação por HPLC ou da eluição de um módulo de formulação, o teor máximo de solvente deve ser medido e justificado.

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

Sistema de Selagem do Recipiente	<ul style="list-style-type: none">• O acondicionamento primário previsto e, além disso, se relevante para a qualidade do medicamento, deve ser indicada a embalagem exterior a utilizar para o MR no ensaio clínico• Se o produto for contido num dispositivo de administração não normalizado, ou se forem utilizados materiais não convencionais, deve ser fornecida uma descrição e especificações. Para formas de dosagem que têm um maior potencial de interação entre o sistema de enchimento e sistema de selagem do recipiente podem ser necessários mais pormenores.• Não são aplicáveis outros ensaios para além da inspeção visual aplicáveis ao acondicionamento primário e exterior, se estiver disponível um certificado de análise adequado e informações sobre o fabricante dos frascos e da tampa.
Estabilidade	<ul style="list-style-type: none">• Durante todo o prazo de validade, as características de pureza do MR têm de cumprir os critérios de qualidade discutidos e definidos nas secções anteriores.• Para os MR marcados com radionuclídeos com um tempo de semi-vida curto as amostras podem ser analisadas no final da preparação (T0) e depois no prazo de validade proposto (T1)• Para efeitos de estudo de estabilidade, devem ser preparados três lotes consecutivos do ME, partindo da atividade inicial máxima possível do radionuclídeo pretendido, a fim de obter lotes com a concentração radioativa mais elevada que permita avaliar o efeito da radiólise da substância ativa

REQUISITOS DE QUALIDADE (ME)

Estabilidade	<ul style="list-style-type: none">• Para cada lote de MR, devem ser fornecidas as seguintes informações: número do lote, data de preparação, hora de calibração e concentração radioativa no momento da calibração.• Apenas os parâmetros indicadores de estabilidade têm de ser determinados nos intervalos de tempo adequados para todo o prazo de validade proposto. Em geral, os parâmetros indicadores de estabilidade são: aspeto, pH, pureza radioquímica. No entanto, deve ser sempre efetuada uma avaliação cuidadosa do processo, de modo a definir claramente e selecionar os parâmetros a controlar durante o estudo de estabilidade.
--------------	--

2.2 Preparação do dossier e do processo de submissão

Neste trabalho (secção **I.3**) destacam-se o IMPD e a brochura do investigador. Na elaboração do IMPD relativo ao biomarcador para a proteína TAU no diagnóstico da DA desenvolvido na ICNAS Pharma, terão de ser cumpridos os requisitos não-clínicos descritos na **Tabela 7**, os requisitos de qualidade das substâncias ativas, sendo elas neste caso o radionuclídeo ^{68}Ga e o nanocorpo que irá agir com a função de ligando descritos na **Tabela 8** e por fim os requisitos do Produto Medicinal de Investigação Final descritos na **Tabela 9**. Estes serão os requisitos não-clínicos e de qualidade a ser apresentados no IMPD para que haja a aprovação do pedido de autorização do ensaio clínico do MR. Além do IMPD, a brochura do investigador também deverá ser apresentada onde deverão estar compilados os dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental(ais), que são relevantes para o estudo desse(s) medicamento(s) em seres humanos.

Após a documentação necessária para o MR em questão ser toda preparada, este será submetido a um ensaio clínico sob o abrigo do novo regulamento, Regulamento N°536/2014, através do processo de submissão descrito na **Figura 8**.

3. Discussão

Este trabalho baseou-se no desenvolvimento de um Biomarcador para a proteína TAU no diagnóstico da Doença de Alzheimer, em desenvolvimento na ICNAS PHARMA, cuja estrutura geral está demonstrada na **Figura 9**. Este MR para aplicação em diagnóstico apresenta uma estrutura inovadora ao usar um nanocorpo como ligando, fazendo bom uso das propriedades desta molécula como a alta especificidade, a sua capacidade de penetração da barreira hematoencefálica e a sua excreção rápida do corpo e o ^{68}Ga como radionuclídeo aproveitando o seu tempo de semi-vida curto e as suas características de radiação para exames de imagem.

Os MR, mesmo sendo considerados uma “classe especial” de medicamentos, têm de cumprir as mesmas exigências legais e regulamentares em relação a todos os medicamentos, incluindo a necessidade de submissão de um pedido de autorização de ensaio clínico. As características deste tipo de medicamentos para a criação do pedido de autorização de ensaio clínico são tidas em conta através de algumas diretrizes que descrevem os requisitos não-clínicos como a “*Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals*” [6] e os requisitos de qualidade como a “*Guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMP)*”[41]. Contudo, existe a necessidade de criação de diretrizes e procedimentos que tenham em conta as características especiais do MR como a radiação, condições de fabrico, a sua dosagem e o tempo de semi-vida do MR. Tendo em conta o grande interesse científico no desenvolvimento de radiofármacos para aplicações de diagnóstico e ou terapêutica, é cada vez mais importante ter estes aspetos em consideração.

A legislação dos ensaios clínicos sofreu uma alteração no dia 31 de janeiro de 2022 quando a Diretiva 2001/20/EC foi substituída pelo Regulamento N° 536/2014, ainda estando no período de transição à data. Neste trabalho foram descritas as principais alterações decorrentes do novo regulamento, demonstrando onde os MR são incluídos nestas alterações. Com o novo regulamento, contudo, ainda existe a necessidade de orientações e estratégias para MR, especialmente devido ao seu perfil de baixo risco em comparação com medicamentos tradicionais, de forma a permitir a que os profissionais competentes respetivos se foquem nos obstáculos e desafios major como a segurança e eficácia dos MR.

Os MR de diagnóstico foram os que apresentaram um maior número de alterações com a implementação do novo regulamento. Alterações como não precisar de autorização de fabrico

para a produção de um MR e não haver necessidade de ter certificação de BPF no caso de serem medicamentos experimentais (artigo 61º.I do Regulamento N°536/2014), pode ser um importante impulso para a realização de mais ensaios clínicos com este tipo de medicamentos. Contudo, existe a necessidade de uma estrutura comum na preparação de MR considerados na exclusão presente no artigo 61º (5) do Regulamento N°536/2014, uma vez que o regulamento diz que cabe a cada Estado-membro fazer com que os requisitos para a preparação deste tipo MR sejam cumpridos de forma a assegurar segurança e robustez dos dados gerados pelo ensaio clínico.

Considerando este novo MR, este trabalho teve como objetivo demonstrar as características especiais dos MR, abordar a transição da legislativa da Diretiva 2001/EC/20 para o Regulamento N° 536/2014 e analisar as principais alterações gerais e específicas para o caso dos MR. Pretendeu-se também identificar as principais diretrizes que servem de apoio à preparação de um pedido de autorização de ensaio clínico de um medicamento radiofarmacêutico e descrever o seu processo de submissão ao abrigo do novo regulamento.

4. Conclusão

A preparação de um pedido de autorização de ensaio clínico de um MR torna-se um desafio devido às características associadas a esta classe de medicamentos. Apesar de existirem diretrizes que servem de apoio à realização dos estudos necessários e à preparação da documentação necessária a apresentar no pedido de autorização do ensaio clínico, ainda existem certos aspetos sobre esta classe de medicamentos que necessitam de apoio adicional. O novo regulamento dos ensaios clínicos, o Regulamento N° 536/2014, veio trazer alterações significativas em particular no caso dos MR de diagnóstico, facilitando o seu uso em ensaios clínicos. Face à tendência atual do uso de unidades radiofarmacêuticas hospitalares e da preparação “*in house*” de MR e de complicações regulamentares que surgem da dificuldade ou mesmo impossibilidade destas unidades obterem um certificado de Boas Práticas de Fabrico, existe uma falta de um plano regulamentar entre os estabelecimentos hospitalares, industriais e regulamentares de forma a facilitar a implementação de ensaios clínicos. Posto isto, existe a falta de certas diretrizes específicas e orientações para a classe especial dos MR na sua preparação e outras características desta classe de medicamentos como, diretrizes que definem requisitos claros para a infraestrutura das instalações onde os MR são preparados, diretrizes de forma a estabelecer padrões de qualificação e educação para os profissionais envolvidos na preparação de MR e diretrizes específicas para o manuseio seguro e apropriado dos resíduos radioativos gerados durante o processo de preparação. Diretrizes próprias para este tipo de características específicas dos MR, entre outras, resultariam num benefício para o futuro da indústria dos MR e dos doentes que dependem desta classe de medicamentos.

5. Bibliografia

- 1) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf>.
- 2) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **ICH guideline E2F on development safety update report** [Em linha], atual. set. 2011. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e2f-development-safety-update-report-step-5_en.pdf>.
- 3) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf>.
- 4) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline for good clinical practice E6(R2)** [Em linha], atual. 1 dez. 2016. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf>.
- 5) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf>.
- 6) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals** [Em linha], atual. 15 nov. 2018. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf>.

- 7) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use** [Em linha], atual. 2021. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-step_en.pdf>.
- 8) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials** [Em linha], atual. 27 jan. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/mp_eudralex_guideline-chemical_en_1.pdf>.
- 9) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials** [Em linha], atual. 27 jan. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/mp_eudralex_guideline-quality_en_0.pdf>.
- 10) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **How to evaluate a Clinical Trial Application: Assessment and Decision** [Em linha], atual. mai. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-introduction-how-evaluate-initial-clinical-trial-application-assessment-decision-ctis_en.pdf>.
- 11) AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice** [Em linha], atual. 14 set. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/guideline_handling_shipping_investigational-mp_en.pdf>.
- 12) ALMUHAIDEB, Ahmad; PAPATHANASIOU, Nikolaos; BOMANJI, Jamshed - I8F-FDG PET/CT imaging in oncology. **Annals of Saudi medicine**. . ISSN 0975-4466. 31:1 (2011) 3–13. doi: 10.4103/0256-4947.75771.

- 13) BARTHÉLEMY, Nicolas R. *et al.* - A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. **Nature Medicine**. . ISSN 1078-8956. 26:3 (2020) 398–407. doi: 10.1038/s41591-020-0781-z.
- 14) BECKER, David V.; SAWIN, Clark T. - Radioiodine and thyroid disease: the beginning. **Seminars in Nuclear Medicine**. . ISSN 00012998. 26:3 (1996) 155–164. doi: 10.1016/S0001-2998(96)80020-1.
- 15) CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM - **Clinical Trials Information System** [Em linha], atual. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>>.
- 16) CLINICAL TRIALS REGULATION - **Clinical Trials Regulation** [Em linha], atual. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>>.
- 17) COENEN, H. H. *et al.* - Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [18F]FDG for use in oncology and neurosciences. **Nuclear Medicine and Biology**. . ISSN 09698051. 37:7 (2010) 727–740. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2010.04.185.
- 18) COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico à CEIC. [s.d.].
- 19) COMISSÃO EUROPEIA - **EudraLex — Legislação da UE** [Em linha] [Consult. 15 abr. 2023]. Disponível em WWW:<URL://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_pt?etrans=pt>.
- 20) COMISSÃO EUROPEIA - **EudraLex — Volume 10 — Diretrizes para ensaios clínicos** [Em linha] [Consult. 14 mai. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_pt?etrans=pt>.
- 21) COURA-FILHO, George Barberio; TORRES SILVA DE OLIVEIRA, Mayara; MORAIS DE CAMPOS, Ana Luiza - Basic Principles of Radiopharmaceuticals. Em **Nuclear Medicine in Endocrine Disorders**. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 3–7.

- 22) DECRISTOFORO, Clemens; LYASHCHENKO, Serge K. - Radiopharmaceutical legislation. Em **Nuclear Medicine and Molecular Imaging** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier, 2022 Disponível em WWW:<URL:https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128229606000685>. p. 274–279.
- 23) EUROPEAN FEDERATION PHARMACEUTICAL INDUSTRIES ASSOCIATIONS - **From animals to human phase I trials** [Em linha] [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/clinical-trials/>.
- 24) FAIVRE-CHAUVET, Alain; BOURDEAU, Cécile; BOURGEOIS, Mickaël - Radiopharmaceutical good practices: Regulation between hospital and industry. **Frontiers in Nuclear Medicine**. . ISSN 2673-8880. 2:2022). doi: 10.3389/fnume.2022.990330.
- 25) GILLINGS, Nic *et al.* - EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**. . ISSN 2365-421X. 5:1 (2020) 7. doi: 10.1186/s41181-019-0086-z.
- 26) GILLINGS, Nic *et al.* - Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**. . ISSN 2365-421X. 6:1 (2021) 8. doi: 10.1186/s41181-021-00123-2.
- 27) GILLINGS, Nic *et al.* - EANM guideline on quality risk management for radiopharmaceuticals. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**. . ISSN 1619-7089. 49:10 (2022) 3353–3364. doi: 10.1007/s00259-022-05738-4.
- 28) COMISSÃO EUROPEIA - Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. **Official Journal of the European Union**. 2013).
- 29) ICNAS - **Tomografia de Emissão com Positrões** [Em linha] [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.uc.pt/icnas/atividades/pet/>.
- 30) INFARMED - **Processo de Pedido de Autorização de Ensaio Clínico** [Em linha] [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Diagrama_Autorizacao_Ensaio_Clinico.pdf/8519712c-0ca9-4ba2-89d5-f63a353b28fd>.
- 31) INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Estatuto do Medicamento. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 2006).

- 32) KUNOS, Charles A. *et al.* - Radiopharmaceutical Chemistry and Drug Development- What's Changed? **Seminars in radiation oncology**. . ISSN 1532-9461. 31:1 (2021) 3–11. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.07.006.
- 33) LUURTSEMA, Gert *et al.* - EANM guideline for harmonisation on molar activity or specific activity of radiopharmaceuticals: impact on safety and imaging quality. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**. . ISSN 2365-421X. 6:1 (2021) 34. doi: 10.1186/s41181-021-00149-6.
- 34) MANABE, Osamu *et al.* - Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging. **Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology**. . ISSN 1532-6551. 25:4 (2018) 1204–1236. doi: 10.1007/s12350-017-1131-5.
- 35) MARTINIOVA, Lucia *et al.* - Gallium-68 in Medical Imaging. **Current radiopharmaceuticals**. . ISSN 1874-4729. 9:3 (2016) 187–207. doi: 10.2174/1874471009666161028150654.
- 36) MIRONIDOU-TZOUVELEKI, Maria; TSARTSALIS, Stergios - Nanotechnology and radiopharmaceuticals: diagnostic and therapeutic approaches. **Current drug delivery**. . ISSN 1875-5704. 7:2 (2010) 168–74. doi: 10.2174/156720110791011837.
- 37) MOHS, Richard C.; GREIG, Nigel H. - Drug discovery and development: Role of basic biological research. **Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)**. . ISSN 2352-8737. 3:4 (2017) 651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005.
- 38) OSSENKOPPELE, Rik; KANT, Rik VAN DER; HANSSON, Oskar - Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. **The Lancet. Neurology**. . ISSN 1474-4465. 21:8 (2022) 726–734. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5.
- 39) PORTUGAL CLINICAL TRIALS - **Período de Transição** [Em linha] [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://portugalclinicaltrials.com/pt/como-implementar-estudos-clinicos-em-portugal/>>.
- 40) TAKANO, Akihiro *et al.* - Guidelines to PET measurements of the target occupancy in the brain for drug development. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. . ISSN 1619-7070. 43:12 (2016) 2255–2262. doi: 10.1007/s00259-016-3476-4.
- 41) TODDE, Sergio *et al.* - EANM guideline for the preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. . ISSN 1619-7070. 41:11 (2014) 2175–2185. doi: 10.1007/s00259-014-2866-8.

- 42) UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de abril de 2014** [Em linha], atual. 16 abr. 2014. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536>>.
- 43) UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2017/556 DA COMISSÃO de 24 de março de 2017** [Em linha], atual. 24 mar. 2017. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0556>>.
- 44) UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2017/1569 DA COMISSÃO de 23 de maio de 2017** [Em linha], atual. 23 mai. 2017. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R1569>>.
- 45) UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2022/20 DA COMISSÃO de 7 de janeiro de 2022**, atual. 7 jan. 2022.
- 46) UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2022/2239 DA COMISSÃO de 6 de setembro de 2022** [Em linha], atual. 6 set. 2022. [Consult. 30 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R2239&qid=1693365082456>>.
- 47) UZUEGBUNAM, Bright Chukwunwike; LIBRIZZI, Damiano; HOOSHYAR YOUSEFI, Behrooz - PET Radiopharmaceuticals for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Diagnosis, the Current and Future Landscape. **Molecules**. . ISSN 1420-3049. 25:4 (2020) 977. doi: 10.3390/molecules25040977.
- 48) VALOTASSIOU, V. *et al.* - Alzheimer's disease: spect and pet tracers for beta-amyloid imaging. **Current Alzheimer research**. . ISSN 1875-5828. 7:6 (2010) 477–86. doi: 10.2174/156720510792231757.
- 49) VALOTASSIOU, Varvara *et al.* - SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. **Annals of nuclear medicine**. . ISSN 1864-6433. 32:9 (2018) 583–593. doi: 10.1007/s12149-018-1292-6.
- 50) VERBRUGGEN, Alfons *et al.* - Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. . ISSN 1619-7070. 35:11 (2008) 2144–2151. doi: 10.1007/s00259-008-0853-7.~

51) ZHOU, Rong *et al.* - PET Imaging of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **Frontiers in immunology**. . ISSN 1664-3224. 12:2021) 739130. doi: 10.3389/fimmu.2021.739130.