



Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares

Planos de Gestão do Risco

O papel do Profissional de Assuntos Regulamentares

Gonçalo Pedro Ramires Nunes

Carteira Profissional 13041
Sócio L-09351

Índice

Introdução.....	3
Enquadramento Regulamentar	6
Realidade Europeia.....	6
Medicamentos de Uso Pediátrico	7
Legislação Nacional	7
Realidade nos Estados-Unidos da América	8
O Sistema de Gestão do Risco	9
Plano de Gestão do Risco	11
Formato e Conteúdo.....	11
Localização no Common Technical Document (CTD)	14
Alterações ao Plano de Gestão do Risco.....	15
Equipa Multidisciplinar	17
Comunicação Directa com Profissionais de Saúde.....	21
Referências bibliográficas.....	29
Anexo I.....	30
Anexo II.....	32

Introdução

É reconhecido que no momento da Autorização de Introdução no Mercado, a informação de segurança sobre o medicamento é relativamente limitada. Existem diversos factores para esta limitação de dados, desde logo o reduzido número dos participantes em ensaios clínicos com restrições em termos de idade, género ou etnia.¹

Os ensaios clínicos tendem a ser momentos de limitada exposição ao fármaco em termos de tempo quando comparados com a exposição em utilização corrente dos medicamentos após a sua aprovação.

Os medicamentos são por isso autorizados com base na avaliação positiva da relação Benefício-Risco, tendo em conta as indicações terapêuticas propostas pelo requerente para esses mesmos medicamentos.^{2, 3, 4, 13}

Não é raro por isso assistir a indeferimentos de pedidos de autorização de certos medicamentos cujo nível de risco seria incomportável quando considerada a população que o iria utilizar. Os mesmos fármacos quando avaliados na base de outras indicações terapêuticas de patologias mais graves e sem grandes alternativas do ponto de vista do armamentário terapêutico actual, podem ser consideradas de risco aceitável tendo em conta o nível de benefício que trazem a essa mesma população. Diversos exemplos poderão ser encontrados nos fármacos desenvolvidos na área das doenças oncológicas ou neurodegenerativas que ao serem propostos para outras patologias consideradas mais ligeiras não seriam aprovados.

Existe ainda a possibilidade dos medicamentos terem um perfil de segurança aceitável quando observados os resultados de utilização na população em geral e, quando analisados esses mesmos resultados de segurança em certos sub-grupos populacionais concluir-se que esses mesmos riscos serão inaceitáveis para o nível de benefício que promove nesse mesmo grupo.

Sabendo de antemão que não existem por definição medicamentos “seguros”, importa, por estes motivos, estudar na fase de investigação clínica os potenciais riscos associados aos fármacos e delinear estratégias de minimização desses mesmos riscos de modo a controlar, ao longo do ciclo de vida do medicamento, o equilíbrio da relação benefício-risco tentando encontrar o ponto de maior amplitude do lado do benefício.

No entender das autoridades regulamentares, a maioria dos medicamentos autorizados e comercializados há vários anos, careciam de uma avaliação rigorosa da relação benefício-risco e em particular dos potenciais riscos associados à sua utilização em larga escala e em populações especiais com os doentes pediátricos. Se dúvidas existissem, no virar do século, os casos de retirada do mercado de alguns medicamentos importantes com o Seldane[®] e o Baycol[®]/ Lipobay[®] tomaram a atenção da opinião pública e governamental na segurança dos fármacos. As agências reguladoras tomaram diversas medidas estratégicas de melhoria do sistema de avaliação de medicamentos cujo *Critical Path Initiative* e a *Guidance on Risk Management* da FDA e a *New Medicines Legislation* da EMA (Agência Europeia de Medicamentos) são disso exemplo claro.^{6, 7}

Ainda as mesmas medidas não se encontravam em plena execução e novo caso, desta vez com o Rofecoxib, anti-inflamatório inibidor da COX-2 (Vioxx), em 2004 vir mais uma vez reiterar a necessidade de uma mudança drástica no sistema de avaliação de medicamentos com especial enfoque na gestão do risco. O “caso Vioxx” é disto paradigmático uma vez que os potenciais riscos cardiovasculares identificados, referiam-se inclusivamente à utilização do medicamento em populações e posologias para o qual o fármaco nem sequer estaria formalmente indicado.

No entanto, o estudo aprofundado do risco potencial identificado, com recurso à informação de segurança recolhida no período de pós-comercialização pelos diversos sistemas de farmacovigilância, precipitou a decisão das autoridades em ordenarem a retirada do medicamento do mercado.

Para que a gestão do risco dos medicamentos seja executada de forma harmonizada e validada, esta tem sido uma prioridade fundamental das autoridades regulamentares a nível mundial. Nesse sentido, foi produzida legislação a nível Europeu que enquadrou formalmente o requisito de um Sistema de Gestão do Risco que englobasse um Plano de Gestão do Risco para todos os fármacos sujeitos ao processo de avaliação de Autorização de Introdução no Mercado pelos diversos tipos de procedimento (Centralizado, Reconhecimento Mútuo, Descentralizado, Nacional), abrindo igualmente a possibilidade desse mesmo plano poder ser exigido em fase pós-comercialização do medicamento.

Neste trabalho pretende-se assim avaliar de que modo, o profissional de assuntos regulamentares, quer esteja a exercer a sua actividade numa empresa produtora de medicamentos a nível global, numa subsidiária a nível local ou mesmo que exerça

funções nas autoridades regulamentares poderá ter influência na implementação das medidas previstas no plano de gestão do risco, incluindo as medidas de minimização do risco com vista à utilização racional do medicamento e em condições de segurança e eficácia adequadas de modo a proteger as populações.

Enquadramento Regulamentar

Realidade Europeia

Conforme anteriormente referido, a partir da década de 90 e no início do novo século ficou bem patente a necessidade se reformar o sistema de avaliação de medicamentos, na medida em que durante os anteriores 40 anos o sistema assentava essencialmente na avaliação de eficácia e segurança no período pré-AIM e num sistema de farmacovigilância que fosse monitorizando os sinais de risco associados aos medicamentos.

A criação de um sistema de abordagem baseada na totalidade do ciclo de vida do medicamento (*lifecycle approach*) tornou-se ainda mais relevante à medida em que se assistia a casos de retirada do mercado de diversos medicamentos aprovados na Europa e Estados-Unidos.^{6, 7}

A nível europeu a reforma da legislação pretendia assim introduzir alterações significativas nos capítulos de gestão de segurança de medicamentos comercializados e a autorizar uma vez que na anterior moldura legal, a Directiva 2001/83/CE de 06 de Novembro não fez mais do que codificar e consolidar a legislação europeia existente sobre medicamentos.^{2, 3}

Assim, no que respeita à Gestão do Risco em concreto, a Directiva 2004/27/CE de 31 de Março alterou entre os outros o Artigo 8º da Directiva 2001/83/CE, introduziu no seu ponto (3) (ia) o requisito aos requerentes de pedidos de AIM em apresentar a Descrição Detalhada do Sistema de Farmacovigilância e quando apropriado do Sistema de Gestão do Risco.^{2, 3}

O Sistema de Gestão do Risco compreende o Plano de Gestão do Risco que deverá ser apresentado e discutido previamente com as autoridades regulamentares ainda antes da submissão do pedido de AIM.¹

Medicamentos de Uso Pediátrico

Quanto aos medicamentos para utilização em populações especiais, nomeadamente no que respeita à população pediátrica, a preocupação das autoridades focou-se não só na regulamentação dos procedimentos com vista à elaboração de um Plano de Investigação Pediátrica (PIP), que trouxesse à comunidade clínica um maior conhecimento dos dados de eficácia e segurança dos fármacos que se utilizam, muitas vezes empiricamente, em doentes pediátricos, mas também no estabelecer de mecanismos de Gestão do Risco semelhantes aos previstos para os medicamentos para utilização em adultos.⁴

Nesse sentido, o ponto 2 do Art. 34º do Regulamento CE N.º 1901/2006 sobre medicamentos para utilização em pediatria, refere: “quando houver motivo de especial preocupação, a autoridade competente deve exigir, como condição para a concessão de uma autorização de introdução no mercado, que seja criado um sistema de gestão de risco ou que se realizem e se apresentem para apreciação estudos específicos pós-comercialização. O sistema de gestão de risco compreende um conjunto de actividades e intervenções de farmacovigilância destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com os medicamentos, incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções.”⁴

No próprio preâmbulo deste Regulamento é referido: “o requerente deverá ter a obrigação suplementar de indicar como tenciona garantir o acompanhamento a longo prazo das eventuais reacções adversas à utilização do medicamento, bem como da sua eficácia para a população pediátrica. Além disso, quando haja especiais motivos de preocupação, o requerente deverá apresentar e aplicar, como condição para a concessão da autorização de introdução no mercado, um sistema de gestão do risco e/ou realizar estudos específicos pós-comercialização.”⁴

Legislação Nacional

Em termos do enquadramento legal dos planos de gestão do risco no que respeita aos medicamentos aprovados por procedimento nacional, na transposição da nova Directiva Europeia (2004/27) para o direito nacional sob a forma do Decreto-Lei 176/2006 (Estatuto do Medicamento), está descrita na alínea j) do ponto 2) do Artigo 15º a

necessidade dos pedidos de AIM serem acompanhados da “Descrição pormenorizada do Sistema de Farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar.”^{2, 3, 14}

Realidade nos Estados-Unidos da América

A *Food and Drug Administration (FDA)*, como autoridade reguladora dos medicamentos em território americano, também desenvolveu legislação que enquadrasse os Sistemas de Gestão do Risco dos medicamentos em processo de autorização.

O requisito de apresentação de um Plano de Gestão do Risco, por parte dos requerentes de Autorizações de Introdução no Mercado de Medicamentos nos EUA, está descrito no Capítulo 5 do *Federal Food, Drugs & Cosmetic Act*. Na secção 505-1 estão descritas de forma pormenorizada as várias etapas bem como a tramitação processual da avaliação dos Planos de Gestão do Risco a apresentar nos NDAs (*New Drug Authorization*) e BLAs (*Biological License Authorization*).⁵

Para além da fase de avaliação de NDAs e BLAs, tal como na Europa, a FDA poderá requerer aos titulares de medicamentos já autorizados, a submissão de Planos de Gestão do Risco caso considere que existem riscos potenciais que justifiquem esse tipo de enquadramento com vista ao desenvolvimento de estratégias de minimização dos mesmos. Estes pedidos podem acontecer na fase de revisão de importantes alterações à AIM (nova indicação terapêutica, nova formulação, nova dosagem, renovação de AIM, etc.).

O Sistema de Gestão do Risco

A gestão de um risco individual pode ser dividida, de um modo geral, em 4 passos:

- Detecção do risco
- Avaliação do risco
- Minimização do risco
- Comunicação do risco

No entanto, a utilização de produtos como os medicamentos de uso humano acarreta habitualmente múltiplos riscos, sendo que os riscos individuais poderão variar de gravidade bem como de impacto para o doente e saúde pública.^{1, 6}

Nesse sentido o conceito de Gestão do Risco, também aplicado a outros sectores de actividade tão diversos como a aeronáutica, indústria alimentar, segurança pública ou mesmo na própria política, deverá considerar a associação da informação disponível sobre riscos múltiplos com vista a garantir que os benefícios de determinado produto ou processo excedem os riscos pela maior margem possível quer para o indivíduo quer a nível da população em geral.

O Sistema de Gestão do Risco é assim um conjunto de actividades e intervenção de farmacovigilância desenhadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com um medicamento incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções. A legislação vigente requer que a Descrição do Sistema de Gestão do Risco seja submetida para a apreciação das autoridades quando apropriado.^{1, 2, 3, 14}

De acordo com a legislação europeia, este requisito poderá ser cumprido através da submissão de um Plano de Gestão do Risco Europeu (EU-PGR).^{1, 2, 3}

Assim, o objectivo principal de um Sistema de Gestão do Risco é o de garantir que os benefícios de determinado medicamento (ou classes de medicamentos) excedam os riscos a eles associados pela maior margem possível para um doente individualmente ou em relação à população em geral. Tal objectivo poderá ser alcançado através do incremento dos benefícios associados ao medicamento ou através da redução dos riscos a ele associados. Por definição, na área farmacêutica, os Sistemas de Gestão do Risco

são focados numa abordagem de minimização / redução do risco associado à utilização dos medicamentos.

No entanto, sempre que oportuno deverão ser adoptadas estratégias de potenciação do benefício do medicamento, o que poderá incluir entre outras, a definição de sub-populações para as quais o medicamento terá maior benefício, influenciando assim a relação benefício-risco desse medicamento pela parte do benefício.^{1, 2, 3}

Plano de Gestão do Risco

A descrição do Sistema de Gestão do Risco, como definido na Directiva 2004/27/CE deverá ser submetida para apreciação das autoridades regulamentares através de um Plano de Gestão do Risco (PGR).³

O PGR poderá ter de ser submetido em qualquer momento do ciclo de vida do medicamento: fase de pré-autorização ou pós-autorização.¹

Em concreto, o PGR deverá ser submetido nas seguintes situações:

- **Pedido de nova AIM**
 - Novas substâncias activas
 - Produto Biossimilar
 - Genérico para o qual foi identificado actividade de minimização do risco ao medicamento de referência
- **Autorização de utilização pediátrica (PUMA)**
- **Alteração significativa à AIM**
 - nova indicação terapêutica
 - nova dosagem
- **Pedido da Autoridade**
- **Por decisão do titular de AIM - se entender existirem motivos de segurança**

Formato e Conteúdo

O Plano de Gestão do Risco é composto por duas partes:

Parte I

- Especificação de Segurança
- Plano de Farmacovigilância

Parte II:

- Avaliação da necessidade de medidas de minimização do risco

Se existir necessidade de actividades de minimização do risco (não rotineiras) então:

- Plano de minimização do risco

Parte I

A Parte I do PGR engloba os conceitos descritos na Norma ICH E2E relativamente à Especificação de Segurança que resume o perfil de segurança do medicamento num ponto do tempo no seu ciclo de vida e, o Plano de Farmacovigilância que se baseia na Especificação de Segurança.

Especificação de Segurança

A especificação de segurança deverá resumir os riscos importantes identificados para um determinado medicamento, potenciais riscos importantes, e informação importante em falta. Deverá também abordar os riscos potenciais para as populações (em que o medicamento se espera que seja utilizado) e as questões de segurança que careçam de estudo adicional para melhorar a compreensão do perfil de benefício-risco durante o período pós-comercialização.¹

A especificação de segurança deverá ser uma ferramenta que auxilie a construção do Plano de Farmacovigilância, bem como constituir a base para a avaliação da necessidade de medidas de minimização do risco.

Parte não-clínica

Esta parte aborda os pontos de segurança não-clínica que não foram suficientemente abordados pela parte clínica e que poderão ter impacto na segurança do medicamento, como por exemplo: toxicidade, farmacologia, interações, outros dados toxicológicos.¹

Parte clínica

Esta parte aborda os seguintes aspectos:

- Limitações da base de dados de resultados de segurança em humanos (e.g. tamanho da amostra dos estudos, critérios de inclusão/exclusão, etc.)
- Populações não estudadas na fase pré-autorização
- Acontecimentos adversos / Reacções adversas

Esta secção deverá ainda abordar os potenciais riscos identificados que irão requerer um maior grau de caracterização ou avaliação.

- Interação com alimentos ou outros medicamentos

- Epidemiologia
- Efeitos farmacológicos de classe
- Requisitos EU adicionais
 - Potencial para sobredosagem
 - Potencial para transmissão de agentes infecciosos
 - Potencial para abuso
 - Potencial para uso off-label (incluindo pediátrico)

Sumário

No final da especificação de segurança deverão ser descritos:

- Riscos importantes identificados
- Potenciais riscos importantes
- Informação importante em falta

Plano de Farmacovigilância

Deverá descrever (de acordo com a ICH E2E) as questões de segurança identificadas na especificação de segurança e propor acções concretas a nível de farmacovigilância.

Caso não tenham sido identificadas preocupações de segurança especiais, as actividades de farmacovigilância de rotina poderão ser suficientes. No caso de terem sido identificados riscos importantes ou serem identificados riscos potenciais, serão necessárias tomar medidas adicionais para minimizar estes riscos.

Estas actividades irão variar consoante o risco de foi identificado, podendo variar de acordo com o tipo de produto. Em concreto, poderemos avaliar de forma o risco de determinado medicamento consoante estamos perante uma vacina ou quando estamos a avaliar o perfil de segurança de um citostático para tratamento de um cancro metastático ou mesmo de fármacos para tratamento de doenças neurodegenerativas.

Deverá ser traçado um Plano de Acção para cada preocupação de segurança que inclui:

- Preocupação de segurança
- Objectivo da acção proposta
- Acção proposta
- Justificação para a acção proposta

- Monitorização pelo Requerente ou Titular de AIM para a preocupação de segurança e acção proposta.
- Pontos críticos para avaliação e *report*.

Parte II

Avaliação de Necessidade de Actividade de Minimização do Risco

Na Parte II do PGR, com base na especificação de segurança, o Requerente/Titular de AIM, deverá considerar a necessidade de medidas de minimização do risco a serem introduzidas. As actividades de minimização do risco poderão ser de “rotina” ou “adicionais”. Na parte de “Avaliação da necessidade de medidas de minimização do risco” o Requerente/Titular deverá reflectir se de facto as medidas de rotina são suficientes ou se existirá necessidade de medidas adicionais.

Caso se considere que as medidas de rotina são suficientes, então o plano de minimização do risco poderá ser desnecessário.

No caso de se considerar necessárias medidas adicionais, então deverá ser apresentado um Plano de Minimização do Risco na Parte II. Este plano deverá incluir tanto as medidas de rotina como adicionais para cada preocupação de segurança.

Na submissão por procedimento centralizado, o tema do Plano de Gestão do Risco deverá ser abordado ainda em fase de Aconselhamento Científico. Caso não seja solicitado o aconselhamento científico, o PGR deverá ser discutido na reunião de Pré-Submissão.

Para AIMS aprovadas sem PGR e para as quais serão submetidas alterações major (eg indicações, renovações, etc) a necessidade de PGR deverá ser discutida com pelo menos 2 meses de antecedência. Caso o MAH não considere necessário um PGR para determinado medicamento já aprovado, deverá justificá-lo.

Localização no Common Technical Document (CTD)

O Plano de Gestão do Risco deverá estar localizado no Módulo 1 do dossier de AIM, mais concretamente no Módulo 1.8.2.

É importante que, do ponto de vista técnico, este seja um documento autónomo de modo a poder ser circulado para peritos de clínicos e de farmacovigilância no sentido de se obterem os respectivos pareceres.¹

As alterações ao PGR deverão ser submetidas recorrendo a um dossier com os separadores harmonizados com o formato CTD.

Alterações ao Plano de Gestão do Risco

Na medida em que este documento faz parte integrante do dossier de AIM CTD, qualquer alteração ao conteúdo deste documento deveria ser considerada uma Alteração formal à Autorização de Introdução no Mercado, devendo para isso ser notificada às autoridades por parte do requerente/titular de AIM.

De um modo geral o PGR actualizado deverá ser sempre submetido aquando da entrega dos Relatórios Periódicos Actualizados de Segurança (PSURs).¹

Conforme descrito no *template* QRD para o Anexo II C) da Decisão da Comissão Europeia para os medicamentos de uso humano, os PGR deverão ser submetidos¹²:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

Apesar das alterações a um PGR já anteriormente aprovado pelas autoridades não estarem formalmente tipificadas na Norma Orientadora da Submissão de Alterações a nível Europeu, a minha experiência profissional até ao momento com este tipo de situações requereu na maioria dos casos a submissão de uma Alteração Tipo II à AIM por indicação do Estado-Membro de Referência / CHMP.

O único enquadramento existente para submissão de alterações regulamentares relacionadas com PGR, refere-se a casos em que serão necessárias alterações aos Resumos das Características dos Medicamentos nos casos em que o PGR foi revisto pelas autoridades conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Excerto do formulário de submissão de alterações por procedimento de reconhecimento mútuo / descentralizado

C.I.3 Implementation of change(s) requested by the EMEA/ National Competent Authority following the assessment of an Urgent Safety Restriction, class labelling, a Periodic Safety Update report, Risk Management Plan, Follow Up Measure/Specific Obligation, data submitted under Article 45/46 of Regulation (EC) No 1901/2006, or amendments to reflect a competent authority Core SPC	Procedure type
<input type="checkbox"/> a) Implementation of agreed wording change(s) for which no new additional data are submitted by the MAH	IB
<input type="checkbox"/> b) Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH	II

O Regulamento 1234/2008 de 24 de Novembro refere ainda que serão elegíveis para agrupamento de alterações, as actualizações que compreendam outras alterações ao sistema de farmacovigilância como o documento de Descrição Detalhada do Sistema de Farmacovigilância, no entanto não refere se a actualização ao PGR poderá englobar esse agrupamento de alterações o que leva a concluir que não poderá sê-lo.⁹

Equipa Multidisciplinar

Na realidade actual das empresas que comercializam medicamentos de uso humano, a composição de uma equipa multidisciplinar que acompanhe não só a estratégia comercial dos medicamentos mas também a evolução do conhecimento científico sobre o medicamento e patologia, reveste-se de importância crucial.

Os casos recentes de problemas de segurança associados a medicamentos autorizados por autoridades regulamentares tanto nos Estados Unidos como na Europa, vieram reforçar a importância do seguimento atento do conhecimento gerado pelo desenvolvimento clínico e informação de segurança que emerge das notificações espontâneas de farmacovigilância no período de pós-comercialização.

Este seguimento deverá envolver uma grande abrangência das áreas funcionais com especial enfoque para as áreas técnicas e científicas mas também envolvendo de perto as áreas comerciais / marketing.

Neste prisma, o profissional de assuntos regulamentares terá um papel preponderante na criação desta equipa, no despoletar de reuniões periódicas e, especialmente, na liderança da equipa de gestão de crises fazendo a ponte entre a informação disponibilizada, contextualizando-a para os responsáveis das áreas comerciais e servindo como interlocutor com as autoridades regulamentares.

No caso das empresas multinacionais, em que as informações são disponibilizadas pelas equipas internacionais de forma harmonizada para todos os países, o profissional de assuntos regulamentares tem um papel crucial na comunicação com as autoridades regulamentares locais. Será de extrema importância que as autoridades competentes a nível local sejam alertadas de forma atempada por parte dos responsáveis de assuntos regulamentares da empresa, prevenindo comunicações directas em antecipação por parte das autoridades europeias, o que poderia minar de forma significativa a confiança que se deseja que exista a nível local entre responsáveis regulamentares das empresas e das autoridades.

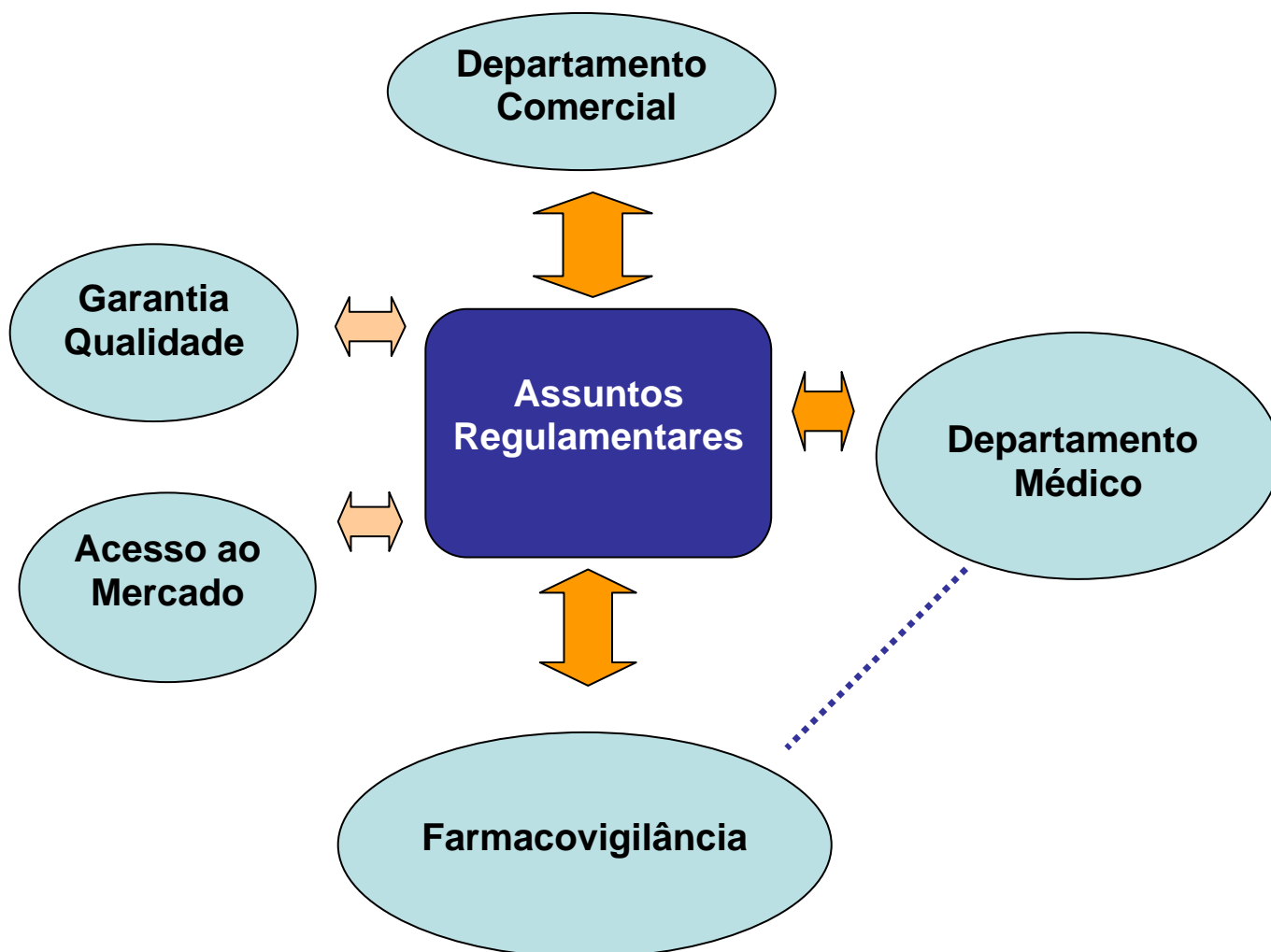
Os riscos associados aos medicamentos são estudados desde o início do desenvolvimento clínico, no entanto, o período de pós-comercialização é responsável pela detecção de sinais de segurança gerados pelo acumular de notificações espontâneas. Na maioria dos

casos, apenas nesta fase é possível detectar acontecimentos adversos de frequência rara e muito rara tendo em conta o número elevadíssimo de exposições ao fármaco que é necessário para que seja identificado um efeito com esse nível de frequência.

Assim, a presença de elementos da equipa de farmacovigilância das empresas é importante para a fluidez de informação e contextualização dos sinais de segurança encontrados.

Diria assim que na equipa multidisciplinar, coordenada pelo profissional de assuntos regulamentares, deverá incluir pelo menos os elementos da área de farmacovigilância, área médica e área comercial.

Nos casos que o problema de segurança envolva questões de qualidade do medicamento, deverá estar envolvida a Direcção Técnica ou responsável pela área de Qualidade.



Medidas de Minimização do Risco

As medidas de Minimização do Risco poderão ser divididas em duas grandes classes:

1. Redução do Risco pela disseminação de informação e educação

Neste capítulo estão inseridas todas as medidas que visam promover a informação dos profissionais de saúde, doentes, outros intervenientes do processo de prescrição, dispensa, utilização do medicamento. Entre estas poderão estar:

- Materiais de educação médica (guias de prescrição, folhetos, brochuras de segurança, monografias, dossiers com informação de segurança compilada, etc.)
- Materiais educacionais para doentes (instruções sobre a correcta utilização e toma do medicamento, guias posológicos, folhetos de recomendações de segurança, cartões de alerta, etc.)
- Cartas de Comunicação Directa com Profissionais de Saúde (DHPC);
- Programas de treino (sessões formativas a profissionais de saúde, etc.).

2. Controlo da utilização do medicamento

As medidas de controlo da utilização do medicamento poderão incluir:

- Alteração do estatuto quanto à dispensa do medicamento, impondo uma sub-classes de restrição (por ex.: Restrição a certas especialidades médicas, reserva a certos meios especializados como Uso Exclusivo Hospitalar, Diagnóstico em Meio Hospitalar, etc.);
- Protecção a nível da dispensa na farmácia;
- Controlo de validade da prescrição e volume de prescrição;
- Utilização de mecanismos de consentimento informado (semelhante ao utilizado nos Ensaio Clínicos);
- Utilização apenas em Programas de Acesso Restrito em que o doente está sob mecanismos de vigilância e controlo mais apertados;

- Registos de doentes (p. ex: registos de gravidez);

Poderão ainda ser impostas medidas de minimização do risco que impliquem um estudo mais aprofundado do medicamento. Nesse caso estaremos a falar de situações de *Follow-up Measures* e estudos PASS (Post-Approval Safety Studies) com que os requerentes/titulares se comprometam a realizar de modo a garantir uma melhoria da informação de segurança disponível a longo prazo.

Comunicação Directa com Profissionais de Saúde

No conjunto das medidas que poderão ser acordadas no âmbito das Medidas de Minimização do Risco do PGR poderá estar contemplada a Comunicação Directa aos Profissionais de Saúde de informação de segurança com vista à utilização de forma segura e eficaz do medicamento.

Esta comunicação poderá ser imposta pelas próprias autoridades ou proposta pelos requerentes/Titulares no processo de avaliação do pedido de AIM ou em qualquer ponto do ciclo de vida do medicamento.

A Directiva 2001/83/CE alterada e o Regulamento 726/2004 impõem os requisitos às Autoridades Regulamentares e Titulares de AIM quanto à forma de comunicação de matérias de farmacovigilância e utilização segura de medicamentos com profissionais de saúde. Este tipo de comunicações faz parte integrante do processo de Gestão do Risco.^{1, 2, 3, 13}

A Comunicação Directa com Profissionais de Saúde (*Direct Healthcare Professional Communication - DHPC*) é definida como qualquer informação, transmitida pelos Titulares de AIM e/ou Autoridades Regulamentares, cujo objectivo será garantir a utilização segura e eficaz de determinado medicamento. Este tipo de comunicação não poderá conter qualquer tipo de informação de âmbito promocional.¹

Um dos motivos pelo qual os materiais de comunicação directa com profissionais de saúde (quer sejam cartas, materiais educacionais, etc) deverão passar pela fase de revisão das autoridades é precisamente o excluir de qualquer informação que possa ser considerada promocional.

Também aqui o profissional de assuntos regulamentares, quer esteja nas empresas ou nas autoridades, terá um papel fundamental na adaptação destes materiais às disposições legais e normas orientadoras, garantindo a correcta tradução dos materiais para a língua do seu país, bem como garantindo a exactidão da informação neles disposta. O profissional de assuntos regulamentares terá ainda a função de proceder à revisão dessas comunicações, garantindo a consistência adequada da mensagem de

segurança bem como adaptar o texto de modo a garantir a inexistência de informação de carácter promocional.

Princípio Gerais da Comunicação Directa com Profissionais de Saúde¹:

- A informação de segurança e eficácia transmitida é considerada como responsabilidade pública e deverá suportar o uso apropriado do medicamento
- Deverá ser considerada no âmbito do processo de Gestão do Risco como um todo.
- Deverá ser comunicada ao Profissionais de Saúde apropriados mas também às associações de doentes do sector, organizações de profissionais de saúde, sociedades médicas, farmácias, armazenistas, etc, conforme apropriado.
- A informação deverá chegar primeiro aos profissionais de saúde do que à população em geral de modo a estes poderem dar resposta à questões dos doentes de forma mais adequada.
- Mensagem certa dirigida no momento certo aos interlocutores certos.
- DHPC não será distribuída até o procedimento regulamentar (Alteração Tipo II, Renovação, Arbitragem, etc) estarem concluídas. Em casos excepcionais, p. ex: medidas urgentes de segurança, as comunicações poderão ser efectuadas ainda antes do processo estar terminado.
- Em geral, a DHPC requer mútuo acordo entre autoridades e titulares de AIM (eventualmente outros intervenientes em alguns casos), no que respeita a conteúdo, receptores e *timing* da comunicação

Situações em que deverá ser considerada a Comunicação Directa com Profissionais de Saúde:

- Suspensão, cancelamento ou revogação de AIM ou recolha de medicamentos do mercado;
- Alteração significativa ao RCM (e.g. decorrente de medida urgente de segurança, redução de dose, introdução de contra-indicações, etc);
- Conclusão de procedimento de arbitragem;
- Outras situações relevantes para a utilização segura e efectiva do medicamento.

Este tipo de comunicações, não deverá no entanto ser utilizado para disseminação de informação de segurança sobre o medicamentos que não seja considerada urgente para comunicação com os profissionais de saúde.

O formato das cartas de comunicação com profissionais de saúde deverá obedecer a um determinado *template* (ver Anexo II) no sentido de garantir que a carta apresenta as seguintes características:^{1, 11}

- Mensagem clara e perceptível sobre o problema de segurança em causa
- Razão subjacente à sua distribuição
- Recomendações aos profissionais de saúde sobre como minimizar os riscos (caso aplicável)
- Contextualizar relativamente à relação Benefício-risco e não abordar como risco isolado e descontextualizado das restantes características do medicamento
- Se possível as mensagens das cartas deverão ser testadas junto aos profissionais alvo antes da distribuição de modo a garantir a correcta percepção da mensagem.
- Deverá ser feita advertência para a notificação de casos semelhantes que o profissional de saúde tenha na sua prática clínica, através da divulgação dos contactos de farmacovigilância das autoridades e titular de AIM, bem como dos contactos gerais das diversas entidades que poderão dar informação suplementar.
- Indicação de que a carta foi acordada com as autoridade
- Deverá conter em anexo, sempre que aplicável, o RCM actualizado do medicamento, desejavelmente com a secção da nova informação de segurança devidamente assinalada/destacada para facilidade de leitura por parte dos profissionais de saúde alvo da comunicação.

A competência da revisão e aprovação das carta de comunicação por parte das autoridades irá depender do tipo de procedimento sobre o qual o medicamento em causa foi aprovado. Nesse sentido, medicamentos aprovados por procedimento centralizado deverão ser objecto de revisão e negociação da carta com a EMA, no caso de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado será a Autoridade do Estado-membro de

Referência a ter esse papel, ao passo que no caso dos nacionais será a autoridade regulamentar do próprio país a ter essa responsabilidade.

No caso do medicamento aprovado por procedimento nacional mas que está igualmente aprovado noutros países de EU, as autoridades nacionais têm o dever de alertar as restantes autoridades e a EMA da situação de segurança com se estão a deparar e eventualmente informarem as restantes autoridades da estratégia de comunicação que estão a negociar.

Mais uma vez o papel do profissional de assuntos regulamentares na negociação do texto final e correspondente ligação à equipa central da sua empresa (no caso das multinacionais) é crucial e determinante na garantia da correcta transmissão da mensagem de segurança e na manutenção da confiança que se quer que se mantenha entre o Departamento Regulamentar da empresa e a divisão de medicamentos/departamento de farmacovigilância nas autoridades.

Também a nível interno o profissional de assuntos regulamentares terá a função de divulgar e manter informados a restante equipa multidisciplinar (abordada anteriormente) de modo a poder consolidar comentários, obter consensos e principalmente fazer a ligação à área comercial que tendo especial interesse na manutenção do negócio em causa deverá ser informada sobre o desenrolar do processo.

Será através do contacto com a área regulamentar que o profissional de assuntos regulamentares poderá obter informação sobre os profissionais de saúde que utilizam o medicamento (especialidades médicas, etc) de modo a poder propor com maior rigor o alvo e forma de envio (e.g. correio, email, etc) da comunicação às autoridades regulamentares.

É recomendável que o profissional de assuntos regulamentares, enquanto líder deste processo, desenvolva deste o primeiro momento um plano de acção, desencadeando reuniões de equipa multidisciplinar, estabelecendo metas e prazos para essas acções, bem como um plano de comunicação interno e externo que deverá acompanhar durante o processo de modo a garantir o envolvimento de todos os intervenientes internos e externos à empresa. Este deverá ser um processo crítico mas que se quer também transparente de modo a obviar disseminação de informação não correcta ou pouco rigorosa, pondo em causa a credibilidade da própria empresa.

Finalmente, o profissional de assuntos regulamentares será também responsável por fazer um seguimento do processo após a disseminação da comunicação, garantindo que esta foi realizada com sucesso e que teve o efeito desejado nos profissionais de saúde. As autoridades regulamentares deverão ser igualmente informadas sobre este seguimento, inclusivamente sendo receptores formais da comunicação e eventualmente um relatório (que poderá em alguns casos ser um breve email) descrevendo o fecho do processo.

Segurança de Medicamentos - Implicação no Negócio

Se considerarmos que o Rofecoxib apresentou vendas no ano anterior à sua retirada do mercado da ordem dos 2,8 mil milhões de dólares e que o desenvolvimento de um novo medicamento se estima ser hoje em dia de cerca de mil milhões de dólares é fácil perceber o impacto que a retira de medicamentos do mercado pode ter para as empresas bem como para os doentes que deles estariam a beneficiar. Se a este facto considerarmos que nos últimos 50 anos foram retirados do mercado mais de 50 fármacos (lista completa no Anexo I) que apresentavam risco para a saúde pública então o impacto torna proporções que se alastram a toda a indústria farmacêutica e não apenas a um caso isolado de um desenvolvimento clínico que não correu bem. Nos últimos cerca de 50 anos praticamente todas as grandes companhias farmacêuticas foram confrontadas com retiradas de medicamentos do mercado, alguns dos quais produtos que representavam uma parte significativa das vendas da empresa.¹⁰

Na maioria das vezes o risco identificado para determinado medicamento que leva à ordem de retirada do mercado por parte das autoridades é um risco relativo a certas sub-populações, originando assim perdas, por vezes irreparáveis, para os restantes doentes.

Os custos para a sociedade, da retirada de fármacos do mercado, poderão ser igualmente elevados se considerarmos o conjunto dos impactos em termos de custos em cuidados de saúde para resolução dos acontecimentos adversos associados ao problema de segurança que motivou a retirada do medicamento, bem como o custo mais elevado para a sociedade que representa os anos de vida perdidos com a eventual morte dos indivíduos.

Como seria de esperar também existem grandes impactos para as empresas na Investigação e Desenvolvimento (I&D) do medicamento bem como nos próprios colaboradores das áreas comerciais mas também de I&D. Terão igualmente de ser contabilizados os custos da desvalorização bolsista para os accionistas bem como o valor perdido nos anos de vendas que ainda poderiam ser realizados até ao final do prazo de validade de patente ou protecção de dados.

Em muitas situações a incorrecta aplicação das estratégias de Minimização do Risco podem originar não apenas a retirada dos fármacos do mercado mas também a restrição da sua utilização. Existem diversos exemplos de contra-indicações muitas vezes de classes de fármacos, introduzidas nos RCM de medicamentos (e.g. Antidepressivos e o uso em crianças e adolescentes, etc) poderão ter um impacto significativo na utilização do medicamento noutras populações. O nível de precaução com que os clínicos passam a ter com determinados medicamentos quando a estes são impostas novas contra-indicações, principalmente se existirem alternativas terapêuticas válidas, poderá levar a impactos muito significativos para o negócio das empresas que produzem esses mesmos medicamentos.

Os recentes casos de problemas de segurança com medicamentos vieram mais uma vez confirmar o impacto significativo que a segurança e gestão do risco dos medicamentos poderá ter para as empresas que os desenvolvem, com custos bastante mais avultados do que aqueles que essas mesmas empresas teriam se parassem o desenvolvimento dos fármacos em fases precoces ou se fosse aplicadas medidas de minimização como restrições de utilização em populações ainda não bem estudadas ou contra-indicação em doentes de maior risco de acontecimentos adversos graves.

Assim, o papel que o profissional de assuntos regulamentares desempenha na elaboração, actualização, coordenação da implementação do Plano de Gestão do Risco para um determinado medicamento que determine a correcta utilização do medicamento nas populações em que a relação benefício-risco é claramente positiva é extremamente importante e determinante para o sucesso comercial e clínico desse mesmo medicamento.

Conclusões

Ao longo deste trabalho tentei fazer uma reflexão sobre o papel que o profissional de assuntos regulamentares poderá e deverá ter na elaboração, implementação e seguimento das acções inerentes aos Planos de Gestão do Risco, tendo para isso uma contribuição decisiva para o sucesso clínico e comercial dos medicamentos.

A posição privilegiada, em termos não só de conhecimento científico, mas também de conhecimento do ciclo de vida do medicamento que o profissional de assuntos regulamentares tem, torna-o o elemento mais habilitado para liderar o processo de implementação de Planos de Gestão do Risco.

A liderança da equipa multidisciplinar, revela-se uma das funções mais importantes do profissional de assuntos regulamentares, assumindo a responsabilidade de manter o nível de conhecimento a nível interno, fazendo a ligação entre os diversos departamentos, intervindo na criação, revisão, submissão de materiais educacionais e acima de tudo garantindo o cumprimento das medidas de minimização do risco.

Ao estabelecer a ligação com as autoridades regulamentares, em processos muitas vezes delicados do ponto de vista da segurança da saúde pública e com impacto significativo para o negócio das empresas, o profissional de assuntos regulamentares assume-se como uma peça chave no funcionamento do sistema regulamentar de avaliação e monitorização de medicamentos.

O profissional de assuntos regulamentares, deverá constituir o elo de ligação à direcção da empresa no sentido de informar sobre os desenvolvimentos associados ao PGR dos medicamentos, minimizando o impacto para o negócio sem comprometer os compromissos assumidos perante as autoridades.

A manutenção deste estatuto nas organizações em que ele já exista ou o estabelecer desta posição nas organizações ainda a evoluir para este tipo de funcionamento, está inteiramente nas mãos dos profissionais de assuntos regulamentares que, com persistência, trabalho, transparência e estudo continuado deverão assumir-se como peça chave do sucesso de implementação dos Planos de Gestão do Risco.

Referências bibliográficas

1. Volume 9^a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use -
2. DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 6 de Novembro de 2001
3. DIRECTIVE 2004/27/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 31 Março 2004
4. REGULAMENTO (CE) N.O 1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 12 de Dezembro de 2006
5. FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices > SEC. 505-1.
6. Risk Management for the Pharmaceutical Industry, By Edward Griffith, Principal Consultant, Fujitsu Consulting
7. Safety Trends in Drug Regulation and Their Implications, PPD consulting
8. MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES - CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, Risk Management Plan Activities in OND and ODS, MAPP 6700.1, 9/8/05
9. REGULAMENTO (CE) N.o 1234/2008 DA COMISSÃO, de 24 de Novembro de 2008
10. Center for Drug Evaluation and Research 2005, Report to the Nation Improving Public Health Through Human Drugs, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research
11. 5.4.1 Template for Direct Healthcare Professional Communications
12. Template Product Information QRD, Versão 8, 07/2011
13. REGULAMENTO (CE) N.o 726/2004 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, de 31 de Março de 2004

Anexo I

Drug name	Withdrawn	Remarks
Thalidomide	1950s-1960s	Withdrawn because of risk of teratogenicity ; returned to market for use in leprosy and multiple myeloma under FDA orphan drug rules
Lysergic acid diethylamide (LSD)	1950s-1960s	Marketed as a psychiatric cure-all; withdrawn after it became widely used recreationally
Diethylstilbestrol	1970s	Withdrawn because of risk of teratogenicity
Phenformin and Buformin	1978	Withdrawn because of risk of lactic acidosis
Ticrynafen	1982	Withdrawn because of risk of hepatitis
Phenacetin	1983	An ingredient in "A.P.C." tablet; withdrawn because of risk of cancer and kidney disease
Zimelidine	1983	Withdrawn worldwide because of risk of Guillain-Barré syndrome
Methaqualone	1984	Withdrawn because of risk of addiction and overdose
Nomifensine (Merital)	1986	Withdrawn because of risk of hemolytic anemia
Etretinate	1990s	Risk of birth defects; narrow therapeutic index
Triazolam	1991	Withdrawn in the United Kingdom because of risk of psychiatric adverse drug reactions . This drug continues to be available in the U.S.
Terodiline (Micturin)	1991	Prolonged QT interval
Temafloracin	1992	Withdrawn in the United States because of allergic reactions and cases of hemolytic anemia , leading to three patient deaths. [1]
Flosequinan (Manoplax)	1993	Withdrawn in the United States because of an increased risk of hospitalization or death
Chlormezanone (Trancopal)	1996	Withdrawn because of rare but serious cases of toxic epidermal necrolysis
Alpidem (Ananxyl)	1996	Withdrawn because of rare but serious hepatotoxicity .
Tolrestat (Alredase)	1997	Withdrawn because of risk of severe hepatotoxicity
Fen-phen (popular combination of fenfluramine and phentermine)	1997	Phentermine remains on the market, dexfenfluramine and fenfluramine - later withdrawn as caused heart valve disorder
Tolcapone (Tasmar)	1998	Hepatotoxicity
Terfenadine (Seldane, Triludan)	1998	Withdrawn because of risk of cardiac arrhythmias ; superseded by fexofenadine
Mibefradil (Posicor)	1998	Withdrawn because of dangerous interactions with other drugs
Temazepam (Restoril, Euhypnos, Normison, Remestan, Tenox, Norkotral)	1999	Withdrawn in Sweden and Norway because of diversion, abuse, and a relatively high rate of overdose deaths in comparison to other drugs of its group. This drug continues to be available in most of the world including the U.S., but under strict controls.
Grepafloxacin (Raxar)	1999	Prolonged QT interval
Astemizole (Hismanal)	1999	Arrhythmias because of interactions with other drugs
Phenylpropranolamine (Propagest, Dexatrim)	2000	Withdrawn because of risk of stroke in women under 50 years of age when taken at high doses (75 mg twice daily) for weight loss.
Troglitazone (Rezulin)	2000	Withdrawn because of risk of hepatotoxicity ; superseded by pioglitazone and rosiglitazone
Amineptine (Survector)	2000	Withdrawn because of hepatotoxicity , dermatological side effects, and abuse potential.
Alosetron (Lotronex)	2000	Withdrawn because of risk of fatal complications of constipation ; reintroduced 2002 on a restricted basis
Cisapride (Propulsid)	2000s	Withdrawn in many countries because of risk of cardiac arrhythmias

Drug name	Withdrawn	Remarks
Rapacuronium (Raplon)	2001	Withdrawn in many countries because of risk of fatal bronchospasm
Trovafloxacin (Trovan)	2001	Withdrawn because of risk of liver failure
Cerivastatin (Baycol, Lipobay)	2001	Withdrawn because of risk of rhabdomyolysis
Rofecoxib (Vioxx)	2004	Withdrawn because of risk of myocardial infarction
Co-proxamol (Distalgesic)	2004	Withdrawn in the UK due to overdose dangers.
Pemoline (Cylert)	2005	Withdrawn from U.S. market because of hepatotoxicity
Thioridazine (Melleril)	2005	Withdrawn from U.K. market because of cardiotoxicity
hydromorphone extended-release (Palladone)	2005	Withdrawn because of a high risk of accidental overdose when administered with alcohol
mixed amphetamine salts (Adderall XR)	2005	Withdrawn in Canada because of risk of stroke . See Health Canada press release . The ban was later lifted because the death rate among those taking Adderall XR was determined to be no greater than those not taking Adderall.
Natalizumab (Tysabri)	2005-2006	Voluntarily withdrawn from U.S. market because of risk of Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Returned to market July, 2006.
Ximelagatran (Exanta)	2006	Withdrawn because of risk of hepatotoxicity (liver damage).
Pergolide (Permax)	2007	Voluntarily withdrawn in the U.S. because of the risk of heart valve damage. Still available elsewhere.
Tegaserod (Zelnorm)	2007	Withdrawn because of imbalance of cardiovascular ischemic events, including heart attack and stroke. Was available through a restricted access program until April 2008.
Inhaled insulin (Exubera)	2007	Withdrawn in the UK due to poor sales caused by national restrictions on prescribing, doubts over long term safety and too high a cost
Aprotinin (Trasylol)	2007	Withdrawn because of increased risk of complications or death; permanently withdrawn in 2008 except for research use
Lumiracoxib (Prexige)	2007-2008	Progressively withdrawn around the world because of serious side effects, mainly liver damage
Rimonabant (Acomplia)	2008	Withdrawn around the world because of risk of severe depression and suicide
Efalizumab (Raptiva)	2009	Withdrawn because of increased risk of progressive multifocal leukoencephalopathy; to be completely withdrawn from market by June 2009
Sibutramine (Reductil/Meridia)	2010	Withdrawn in Europe, Australasia, Canada, and the U.S. because of increased cardiovascular risk
Rosiglitazone (Avandia)	2010	Withdrawn in Europe because of increased risk of heart attacks and death. This drug continues to be available in the U.S.
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	2010	Withdrawn in the U.S. due to increased risks of veno-occlusive disease and based on results of a clinical trial in which it showed no benefit in acute myeloid leukemia (AML)

Anexo II

5.4.1 Template for Direct Healthcare Professional Communications

<Date>

<Document reference number>

*Direct Healthcare Professional Communication on the association of <INN and Invented Name(s)>
with <safety concern>*

Summary

<A brief description of the safety concern, recommendations for risk minimisation (e.g. contraindications, warnings, precautions of use) and, if applicable, switch to alternative treatment, preferably in bullet points>

<Recall information, if applicable (e.g. pharmacy or patient level, date of recall)>

<A statement indicating that the information has been endorsed by a national Competent Authority/the Agency/the Marketing Authorisation Holder, if applicable>

Style guide: The Summary section should be in larger font size than the other sections of the DHPC.

Further information on the safety concern

<Important details about the safety concern (adverse reaction, seriousness, statement on the suspected causal relationship, e.g. the pharmacodynamic mechanism, temporal relationship, positive re-challenge or de-challenge, risk factors), also indicating the reason for disseminating the DHPC at this point in time>

<Placing of the risk in the context of the benefit>

<Revised Product Information text or, preferably, reference to revised Product Information in Annex>

<An estimation of the frequency of the adverse reaction or reporting rates with estimated patient exposure>

<A statement indicating any association between the adverse reaction and off-label use, if applicable>

<A statement indicating the context in which the assessment has been conducted (national procedure/CHMP procedure/European consensus)>

<A schedule for follow-up action(s) by the Marketing Authorisation Holder/Competent Authority, if applicable>

Further information on recommendations to healthcare professionals

<If needed, details on the recommendations for risk minimisation >

<If needed, additional detailed instructions on how to use the new safety or therapeutic effectiveness information>

Call for reporting

<A reminder of the need to report adverse reactions in accordance with the national spontaneous reporting system>

<Details (name, postal address, fax number, website address) on how to access the national spontaneous reporting system/Details on how to report to the Marketing Authorisation Holder>

Communication information

<Date and key messages of communication to the public>

<Content and dissemination mechanism of information to the general public or Patients, if applicable>

<Contact point details for access to further information, including relevant website address(es), telephone numbers and a postal address>

Annexes:

<Text of the revised Product Information (with changes made visible), if applicable>

<Detailed scientific information, if necessary>

<List of literature references, if applicable>