

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES



**IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO
ASSOCIADAS A PLANOS DE GESTÃO DE RISCO DE
MEDICAMENTOS, E AVALIAÇÃO DA EFECTIVIDADE DESSAS
MEDIDAS**

TRABALHO PARA OBTENÇÃO DE TÍTULO DE ESPECIALISTA

EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

AUTORA

SANDRA DOS SANTOS MADALENO

RESUMO

O crescente foco na gestão do risco tem sido progressivamente implementado na União Europeia através do requisito regulamentar de submissão de Planos de Gestão de Risco (EU-RMP), presente na legislação Europeia desde 2004^{3,4}.

Mais de 5 anos decorridos desde a implementação deste requisito, e após a recente publicação em Dezembro de 2010 da legislação Europeia revista^{14,15} em matéria de Farmacovigilância, torna-se pertinente descrever e avaliar de que forma as medidas adicionais de minimização de risco têm sido implementadas, quer a nível Europeu, quer a nível nacional.

A presente monografia tem como objectivos caracterizar e avaliar a implementação das medidas adicionais de minimização de risco, decorrentes de Planos de Gestão de Risco, no contexto Europeu e nacional. Pretende-se ainda analisar se é efectuada avaliação da efectividade das medidas pós-implementação, e se são implementadas ou não medidas correctivas decorrentes dessa avaliação.

Os resultados da pesquisa bibliográfica e do estudo observacional efectuados sugerem que a medida adicional de minimização de risco maioritariamente aplicada é a distribuição de materiais educacionais. Relativamente à distribuição dos materiais, o estudo efectuado sugere que esta é feita maioritariamente acompanhada de uma formação específica aos alvos da acção. Relativamente à avaliação da efectividade das medidas adicionais de minimização de risco no geral, os resultados do estudo sugerem que esta não é efectuada de uma forma rotineira ou transversal, tal como requer o Volume 9A⁶. Pelo que, se conclui que deverão ser definidas estratégias quer ao nível das autoridades competentes, quer ao nível dos titulares de AIM, para garantir a efectiva implementação das medidas de minimização de risco.

Finalmente, e dada a reduzida dimensão da amostra analisada, e das limitações relativamente à representatividade do universo de empresas Farmacêuticas, conclui-se que é necessária uma investigação adicional, de forma a melhor caracterizar a questão, e poder definir estratégias de intervenção direccionadas.

Palavras-chave: Gestão de risco, minimização de risco, materiais educacionais, benefício - risco, farmacovigilância.

ABSTRACT

The growing focus on risk management has been progressively implemented in the European Unit through the regulatory requirement of Risk Management Plan (EU-RMP) submission, present in the European legislation since 2004^{3,4}.

More than 5 years after the implementation of this requirement, and after the recent publication in December 2010 of the revised EU Pharmacovigilance legislation^{14,15}, it is pertinent to describe and asses how additional risk minimization measures have been implemented, throughout Europe and at the national level.

This monograph aims to characterize and assess the implementation of additional risk minimization activities, deriving from Risk Management Plans, at the European and National level. It also intends to analyze if effectiveness assessment of risk minimization activities is performed after its implementation, and if corrective measures deriving from these assessments are implemented.

The results of the literature search and of the observational study performed suggest that the main risk minimization activity implemented is the distribution of additional educational materials. In what regards the distribution of the educational materials, the study suggests that it is mainly done accompanied by a specific training to target individuals. In what concerns effectiveness assessment of the additional risk minimization activities in general, the study results suggest that it is not performed routinely and crosswise, as required by Volume 9A⁶. As such, the author concludes that strategies should be defined by the competent authorities and by the marketing authorisation holders, to assure effective implementation of risk minimization activities.

Finally, and due to the small size of the analyzed sample, as well as due to the limitations regarding its representativeness of the universe of pharmaceutical companies, the author concludes that additional investigation is allowed, so that the issue can be further characterized, and strategies for intervention can be defined.

Keywords: risk management, risk minimization, educational materials, benefit-risk, Pharmacovigilance.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. MÉTODOS E MEIOS	3
2.1. FONTES DE DADOS	3
3. REVISÃO	4
3.1. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO EUROPEU	4
3.2. MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO	6
3.2.1. MEDIDAS INFORMATIVAS OU EDUCATIVAS	7
3.2.2. MEDIDAS BASEADAS NO CONTROLO DO ACESSO AO MEDICAMENTO	9
3.3. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO NORTE-AMERICANO E PARALELO COM A LEGISLAÇÃO EUROPEIA	14
3.4. NOVA LEGISLAÇÃO EUROPEIA E O FUTURO DA FARMACOVIGILÂNCIA E GESTÃO DO RISCO NO CONTEXTO EUROPEU	15
3.4.1. REFORÇO E RACIONALIZAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA NA UE	15
3.4.2. COMISSÃO PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE FARMACOVIGILÂNCIA (PRAC)	16
3.4.3. CRIAÇÃO E MANUTENÇÃO DE LISTA DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL	16
3.4.4. PAPEL DO DOENTE NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EUROPEU	17
3.5. ANÁLISE DA IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO ASSOCIADAS A PLANOS DE GESTÃO DE RISCO A NÍVEL EUROPEU	18
4. IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO ASSOCIADAS A PLANOS DE GESTÃO DE RISCO EM PORTUGAL	20
4.1. TIPO DE ESTUDO	20
4.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO	20
4.3. SELECÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	20
4.4. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS	21
4.5. LIMITAÇÕES E ENVIEZAMENTOS	22
4.6. RESULTADOS	23
4. CONCLUSÕES	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I - QUESTIONÁRIO 34

ANEXO II - RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO APLICADO À AMOSTRA 36

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado.

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica.

CE – Comissão Europeia.

CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences.

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

FDA – Food and Drug Administration (Agência Norte-Americana).

ICH – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

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

MMR – Medida de minimização de risco.

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica.

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica.

PASS – Post-Authorisation Safety Studies (Estudos de Segurança Pós-Autorização).

PGR – Plano de Gestão do Risco.

RAM – Reacção Adversa Medicamentosa.

RMP – Risk Management Plan (Plano de Gestão do Risco).

RPS – Relatório Periódico de Segurança.

UE – União Europeia.

1. INTRODUÇÃO

As autoridades de saúde autorizam a introdução de medicamentos no mercado com base no seu perfil de benefício – risco, que é essencialmente calculado e avaliado com base nos resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos realizados pré-AIM (Autorização de Introdução no Mercado). No entanto, é entendimento comum que os riscos associados à utilização de medicamentos estão longe de ser totalmente conhecidos nesta fase, e que só após a exposição ao medicamento de um maior número de doentes, e também de diferentes populações de doentes, na prática clínica do dia-a-dia, é que muitos dos riscos começam efectivamente a ser desvendados.

Desta forma, é essencial dispor de ferramentas e processos que permitam detectar e avaliar informação acerca dos riscos associados à utilização de medicamentos. A contínua monitorização de segurança e avaliação de nova informação de segurança emergente após o início da comercialização de uma determinada entidade terapêutica é essencial para minimizar e gerir o potencial de risco para o doente e para a Saúde Pública no geral.

Ao longo da última década, o conceito de Gestão do Risco do medicamento, tem vindo a assumir-se cada vez mais essencial para o desenvolvimento de cada nova entidade terapêutica. As Autoridades de Saúde têm publicado legislação e *guidelines* diversas enfatizando a importância da gestão do risco não apenas na obtenção da Autorização de Introdução no Mercado mas também e, em especial, durante todo o ciclo de vida do medicamento.

Para atingir estes objectivos, têm sido criadas várias iniciativas internacionais de harmonização dos aspectos relativos à constante avaliação do perfil benefício – risco, como é o caso da Conferência Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH – *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)¹ e do Conselho das Organizações Médicas Internacionais (CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*)².

Os regulamentos e *guidelines* publicadas pelas Autoridades Europeias (EMA) e também pelas suas congéneres Norte-Americanas (FDA) relativamente aos princípios da Gestão do Risco, têm como base as iniciativas internacionais de harmonização.

Paralelamente, a evolução do conhecimento nas áreas da Farmacologia Clínica, Farmacogenómica e Farmacogenética tem permitido conhecer um pouco mais sobre como cada doente poderá responder ao tratamento com um determinado medicamento. Diversos estudos Farmacoepidemiológicos têm também desvendado um pouco mais acerca da evolução natural da doença.

A vigilância pós-comercialização e a gestão do risco são actualmente ferramentas usadas globalmente pelos responsáveis pela colocação dos medicamentos e produtos de saúde no mercado, e pelas autoridades de saúde a nível mundial.

No entanto, e apesar dos esforços em termos legislativos e operacionais na implementação dos requisitos decorrentes da legislação em matéria de

Farmacovigilância, no que concerne a vigilância pós-comercialização e mais concretamente a gestão e minimização de risco, repetem-se os incidentes e retiradas do mercado de novas entidades terapêuticas, questionando-se a eficácia dos sistemas de vigilância actuais, assim como a adequabilidade das medidas de minimização de risco, que têm vindo a ser implementadas ao abrigo da legislação Europeia mais recente.

A presente monografia tem como objectivo principal caracterizar e avaliar a implementação das medidas de minimização de risco adicionais, decorrentes de Planos de Gestão de Risco, aprovados ao abrigo da legislação Europeia. São ainda objectivos caracterizar e avaliar a forma de implementação dessas mesmas medidas de minimização de risco adicionais, mais concretamente, se é efectuada uma avaliação da sua efectividade pós-implementação, e se são implementadas ou não medidas correctivas, decorrentes dessa mesma avaliação.

De forma a auxiliar na percepção da realidade Portuguesa no que respeita a implementação local de medidas de minimização de risco, foi realizado um estudo observacional exploratório, através de um questionário administrado a representantes dos Departamentos de Farmacovigilância de empresas Farmacêuticas nacionais e multinacionais, com representação em Portugal, e também uma caracterização dos materiais educacionais autorizados pela autoridade Portuguesa, INFARMED, I.P., no período de 2 anos anterior à realização desta monografia, com base na informação disponibilizada pelo INFOMED (base de dados de medicamentos para uso humano do INFARMED).

2. MÉTODOS E MEIOS

2.1. FONTES DE DADOS

Foi efectuada uma revisão bibliográfica de publicações originais e legislação publicada em relação ao tema dos Planos de Gestão do Risco, e actividades de minimização de risco adicionais.

A revisão bibliográfica foi efectuada utilizando as seguintes fontes: EUR-Lex (<http://eur-lex.europa.eu/pt/index.htm>), onde se encontra publicada legislação e outras comunicações e informações no âmbito do direito da União Europeia, Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), base de dados da *U.S. National Library of Medicine*, com cerca de 20 milhões de citações da literatura biomédica, MEDLINE e Medscape (<http://www.medscape.com/>), bases de dados *online* onde se encontram indexadas as principais revistas da área das ciências biomédicas, e o Índice de Revistas Médicas Portuguesas (www.indexrmp.com), base de dados nacional de literatura e teses da área médica e onde se encontram indexadas cerca de 156 publicações periódicas da área da saúde em Portugal.

Dada a quantidade reduzida de publicações encontradas para o período de 5 anos anterior à presente monografia, a revisão bibliográfica incidiu nos últimos 10 anos e essencialmente no período de 2004 até à data, dado que a primeira referência ao tema na legislação comunitária surge com a publicação em 2004 de legislação Europeia de Farmacovigilância revista, sob a forma do Regulamento (EC) N°726/2004³.

Ainda dada a escassez de publicações, e com o objectivo de obter dados acerca da implementação das medidas de minimização de risco em Portugal, foi também realizado um estudo observacional, através de um questionário administrado aos representantes dos Departamentos de Farmacovigilância de empresas Farmacêuticas nacionais e multinacionais, com representação em Portugal.

O estudo teve como objectivos principais caracterizar a forma como as medidas de minimização de risco são implementadas em Portugal, como é feita a avaliação de efectividade dessas mesmas medidas, e se esta última é utilizada para implementação de medidas correctivas, nos casos em que se conclua uma não efectividade da medida implementada.

Para além do estudo acima referenciado, foi também efectuada uma análise dos medicamentos autorizados pela autoridade Portuguesa, INFARMED, I.P., para o período compreendido de Abril de 2009 a Julho 2011 (sensivelmente 2 anos anteriores à realização da presente monografia), quanto ao seu regime de dispensa ao público. Foram igualmente analisados os materiais educacionais adicionais autorizados pelo INFARMED, I.P., para o mesmo período. Ambas as análises foram efectuadas com o objectivo de descrever a forma como determinadas medidas adicionais de minimização de risco (nomeadamente estatuto legal e distribuição de materiais educacionais) terão sido aplicadas aos medicamentos autorizados em Portugal, para o período referido. Como fonte de dados para a análise referida foi utilizado o Infomed (base de dados de medicamentos do INFARMED, I.P., que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano autorizados em Portugal).

3. REVISÃO

3.1. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO EUROPEU

A legislação Europeia¹ prevê desde 2004, altura da publicação do Regulamento (EC) N° 726/2004³, que os titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de determinadas entidades terapêuticas submetam no seu pedido de autorização às autoridades competentes, uma descrição detalhada do seu sistema de Farmacovigilância e de Gestão do Risco.

Após a primeira abordagem em 2004 à gestão do risco na legislação Europeia, é publicada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2005 a primeira *guideline* comunitária que descreve os Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos⁵. Posteriormente, em 2008, esta *guideline* é incorporada no Volume 9A (*of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*)⁶, e é fornecido aos titulares de AIM informação detalhada acerca de como cumprir com os requisitos da Directiva 2001/83/CE⁴ e do Regulamento 726/2004³.

Para além da clarificação de aspectos mais generalistas referidos na Directiva e no Regulamento, o Volume 9A⁶ descreve pela primeira vez qual deverá ser o conteúdo do Plano de Gestão do Risco (EU-RMP), com a respectiva identificação de riscos identificados, potenciais, informação relevante em falta à altura da submissão, e a necessidade de proposta por parte do titular de AIM, de medidas específicas para minimizar esses mesmos riscos.

De acordo o disposto no Volume 9A⁶, o responsável pela introdução do medicamento no mercado deverá apresentar uma descrição do seu Sistema de Gestão do Risco, sob a forma de um Plano de Gestão do Risco (EU-RMP), como parte da documentação do pedido de AIM. Este requisito aplica-se a todas as novas entidades terapêuticas (novas substâncias activas, biológicos similares e medicamentos genéricos com riscos emergentes identificados), a novas indicações pediátricas, sempre que exista uma alteração substancial a uma AIM já existente, a qualquer altura a pedido das Autoridades Competentes e sempre que o titular de AIM entenda necessário, por identificação de um novo risco potencialmente associado à utilização do medicamento. Estão isentos da submissão do EU-RMP apenas um pequeno número de produtos, nomeadamente aqueles cuja utilização na prática clínica seja sobejamente conhecida, e em que não tenham sido identificados novos riscos. No entanto, para estas excepções, é sempre necessário acordar previamente com as Autoridades Competentes a não submissão do EU-RMP, antes da submissão do pedido de AIM.

O Volume 9A⁶ estabelece que o EU-RMP deve ser composto de duas partes. A Parte I, constituída pelas especificações de segurança e pelo Plano de Farmacovigilância, deverá resumir o perfil de segurança conhecido na altura da submissão, e estabelecer um plano de vigilância com base nesse perfil de segurança. Na Parte II, o titular da AIM deverá avaliar a necessidade de implementação de medidas de minimização de risco adicionais, com base nas especificações de segurança. Caso se conclua que as

¹ Art° 6° do Regulamento (EC) N° 726/2004 e Art° 8 da Directiva 2001/83/EC

medidas de minimização de risco de rotina são suficientes para minimizar os riscos identificados, não é necessário submeter um Plano de Minimização de Risco. No entanto, sempre que se conclua que são necessárias medidas de minimização de risco adicionais, é necessária a elaboração de um Plano de Minimização de Risco, que deverá detalhar, para cada risco identificado, as medidas de minimização (de rotina ou adicionais) a implementar.

Na tabela 1 descreve-se com maior pormenor o conteúdo do EU-RMP.

Tabela 1 - Estrutura do EU-RMP

Especificação de segurança	Parte I		Parte II	
	Plano de Farmacovigilância		Plano de Minimização do Risco	
	Farmacovigilância de rotina	Actividades adicionais de Farmacovigilância	Actividades de Minimização de Risco de rotina	Actividades adicionais de minimização de risco
<p>Descreve 3 tipos de riscos:</p> <p>1 - <u>Riscos identificados</u> durante a investigação clínica e estudos epidermiológicos, e para os quais a magnitude da diferença (p.e. comparativamente ao placebo) sugere uma relação causal</p> <p>2 - <u>Riscos potenciais</u> (p.e. acontecimentos adversos observados apenas nos estudos pré-clínicos, ou observados nos ensaios clínicos, mas com uma reduzida incidência, não sendo possível estabelecer uma relação causal definitiva)</p> <p>3 - <u>Informação em falta</u> (dados em falta à data da submissão e que representam uma limitação dos dados de Farmacovigilância. P.e. ausência de dados de exposição da população com compromisso renal grave)</p>	<p><u>Actividades de Farmacovigilância:</u> Notificações espontâneas de reacções adversas, recebidas de profissionais de saúde e doentes / consumidores. Submissão de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)</p>	<p>Para produtos com riscos significativos identificados, potenciais riscos ou com informação em falta relevante, deverão ser consideradas medidas adicionais (p.e., estudos de segurança pós-autorização, registos de doentes, entre outros)</p>	<p>Trata-se de toda a informação contida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI), assim como a informação constante da própria embalagem (acondicionamento secundário e primário), que tem como objectivo principal reduzir a probabilidade de ocorrência de uma reacção adversa, ou pelo menos assegurar que esta ocorra com uma menor gravidade.</p>	<p>Tratam-se de actividades através das quais a redução do risco é alcançada através do fornecimento de informação e educação (p.e., materiais educacionais, programas de formação específicos para médicos, farmacêuticos e doentes) ou actividades com o objectivo de controlar o acesso ao medicamento (p.e., prescrição médica restrita, distribuição controlada)</p>

A maioria das medidas de minimização de risco propostas nos Planos de Gestão do Risco foca-se na comunicação de riscos⁷. No entanto, muitas dessas medidas têm-se demonstrado pouco efectivas⁷. Tal facto prende-se muitas vezes com a incorrecta

identificação do alvo das acções (p.e., limitando a comunicação apenas aos prescritores, e não incluindo outros intervenientes relevantes, tais como outros profissionais de saúde, doentes, ou mesmo cuidadores / prestadores de cuidados de saúde). Outra das razões apontadas para a aparente ineficácia deste tipo de medida de minimização de risco, é também o facto de muitas vezes a mensagem não se adequar à audiência a que se destina e serem utilizados veículos inadequados ou desactualizados para entrega da mensagem (p.e., o uso passivo de DHCPL – *Dear Healthcare Professional Letters*, actualmente designadas como “Comunicações dirigidas aos Profissionais de Saúde”), sem o adequado *follow-up* dessa mesma intervenção.

As medidas de minimização de risco apontadas como as mais efectivas⁷ são aquelas que, através de uma abordagem sistemática, apresentam um plano de comunicação e materiais direccionados e objectivos, desenhados com o objectivo de modificar comportamentos. Estas actividades incluem em todas as instâncias mecanismos de avaliação da sua implementação e efectividade, permitindo a qualquer altura efectuar alterações e modificações de forma atingir uma maior efectividade da intervenção.

3.2. MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

As medidas de minimização de risco podem ser categorizadas em dois tipos principais, aquelas em que a redução do risco é alcançada através da disseminação de informação e acções educativas, e aquelas em que se pretende criar mecanismos de controlo de acesso ao medicamento.

O Volume 9A^{6 2} preconiza que, sempre que se conclua durante a elaboração do PGR (antes da sua submissão) que serão necessárias medidas adicionais de minimização de risco pós-AIM, se deverá realizar sempre que possível, um “estudo-piloto” dessa actividade de forma a avaliar se a mesma é adequada e efectiva no objectivo proposto. Após a realização da actividade piloto, os resultados obtidos deverão ser incluídos no Plano de Minimização do Risco.

Tabela 2 – Medidas de Minimização de Risco por Categoria

Categoria	Medida de minimização de risco	Descrição
Medidas informativas ou educativas	<i>Medidas educativas de Rotina</i>	Informação contida no RCM, FI e embalagem do medicamento
	<i>Medidas educativas adicionais</i>	Materiais educacionais adicionais
Controlo do acesso ao medicamento	<i>Estatuto Legal</i>	Condição ou restrição imposta aquando da obtenção da AIM, relativamente à disponibilização do medicamento, p.e.: <ul style="list-style-type: none"> • MSRM versus MNSRM ou • MSRM versus MSRM restrita (P.e. uso exclusivo hospitalar)
	<i>Controlo da dispensa</i>	Controlo do fornecimento ao nível da Farmácia Comunitária, através do envolvimento do Farmacêutico.

² Tabela I.3.A (*Methods for Risk Minimization*) incluída na secção 3 (*Requirements for Risk Management Systems*) da Parte I (*Guidelines for Marketing Authorisation Holders*) do Vol. 9A

	<i>Controlo da prescrição</i>	Controlo da validade e número máximo de unidades permitidas por prescrição médica.
	<i>Consentimento Informado e actividades direccionadas para o doente</i>	Assinatura de um consentimento por parte do doente, que assume que teve conhecimento dos riscos inerentes à utilização do medicamento, à semelhança do procedimento corrente ao nível dos Ensaio Clínicos.
	<i>Programas de Acesso Restrito</i>	Limitação do fornecimento do medicamento a um grupo restrito de doentes que aceitem participar num programa de vigilância específico.
	<i>Registos de doentes</i>	Utilizados para registo de resultados de exames ou <i>outcomes</i> baseados no doente, de forma a verificar se as condições de utilização e recomendações escritas ao nível do RCM do medicamento estão a ser cumpridas.

3.2.1. MEDIDAS INFORMATIVAS OU EDUCATIVAS

Compreendem o fornecimento de informação a profissionais de saúde e/ou doentes acerca dos riscos inerentes à utilização do medicamento, assim como as medidas que deverão ser tomadas de forma a reduzir esses riscos. Este fornecimento de informação pode ser de “rotina”, como seja a informação contida no RCM, FI e na própria embalagem do medicamento, ou “adicional” a estes documentos.

3.2.1.1. Materiais educacionais adicionais

Os materiais educacionais surgem da necessidade de alertar e informar, de uma forma mais específica e direccionada, os profissionais de saúde envolvidos na prescrição, dispensa ou na administração do medicamento, e também os próprios doentes, acerca dos riscos de um determinado medicamento.

A distribuição de materiais educacionais é uma das medidas de minimização do risco adicionais que mais frequentemente é necessário implementar⁸⁸ quando são identificados riscos importantes, ou potenciais riscos, para um determinado medicamento ou eventualmente quando há falta de informação de segurança.

Os materiais educacionais têm como objectivos:

- Aumentar a consciencialização sobre os riscos específicos dos medicamentos,
- Permitir a detecção precoce e a prevenção da ocorrência de reacções adversas,
- Melhorar a compreensão sobre as medidas que permitam reduzir a frequência e a gravidade de reacções adversas aos medicamentos,

- Fornecer informação aos profissionais de saúde e aos doentes.

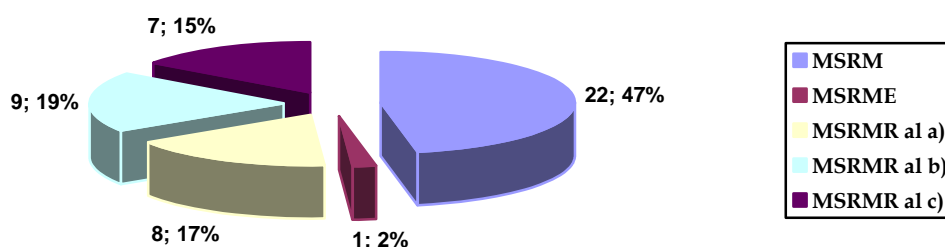
De forma a auxiliar na caracterização da realidade Portuguesa no que respeita a aplicação deste tipo de medida de minimização de risco, foram analisados os materiais educacionais autorizados pela autoridade Portuguesa, INFARMED, I.P., no período de 2 anos anterior à realização da presente monografia.

Para o efeito, foi consultado o sítio do INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional da Farmácia e do Medicamento), para pesquisa dos materiais educacionais adicionais aprovados pela Autoridade em Portugal.

Para o período compreendido entre **Abril de 2009 e Julho de 2011** verificou-se a autorização em Portugal de materiais educacionais adicionais para um total de **47 medicamentos**. Apenas foram contabilizados os materiais publicados no sítio do INFARMED, i.e., aqueles em que os titulares de AIM autorizaram a publicação. Pelo que, poderão eventualmente existir materiais autorizados para um número superior de medicamentos para além dos acima identificados.

De seguida, procedeu-se à caracterização dos medicamentos para os quais os materiais educacionais haviam sido aprovados pelo INFARMED, relativamente ao tipo de dispensa, assim como à caracterização dos próprios materiais, relativamente ao alvo (profissional de saúde, doente ou ambos).

Gráfico 1 - Medicamentos com materiais educacionais autorizados pelo INFARMED de Abril de 2009 a Julho de 2011, por classificação quanto ao tipo de dispensa



Fonte - sítio do INFARMED, I.P., Materiais Educacionais autorizados pelo INFARMED, I.P. (período de Abril de 2009 a Julho de 2011).

Legenda:

MSRSM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

MSRME - Medicamento Sujeito a Receita Médica Especial

MSRMR al a) - Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, nos termos da alínea a) do art.º 118º do Dec. Lei 176/2006

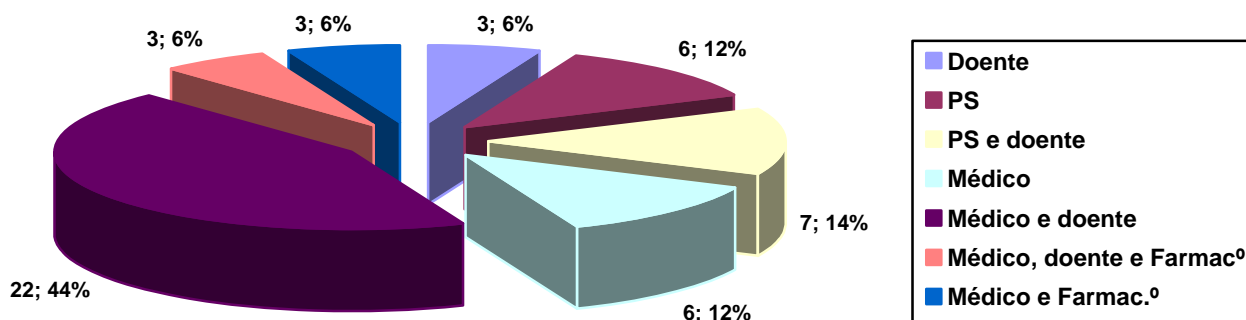
MSRMR al b) - Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, nos termos da alínea b) do art.º 118º do Dec. Lei 176/2006

MSRMR al c) - Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, nos termos da alínea c) do art.º 118º do Dec. Lei 176/2006

Analisando a distribuição de medicamentos com materiais educacionais adicionais para o período referido, verifica-se que em todos os casos se tratavam de

medicamentos sujeitos a receita médica (i.e., não foram identificados materiais para medicamentos não sujeitos a receita médica). A maioria (51%; n=24) tratava-se de medicamentos sujeitos a receita médica restrita (17% alínea a), 19% alínea b) e 15% alínea c), o que é por si uma medida de minimização de risco, uma vez que restringe a prescrição a situações específicas. Cerca de 47% (n=22) tratava-se de medicamentos sujeitos a receita médica (simples) e 2% (n=1) sujeito a receita médica especial.

Gráfico 2 - Materiais educacionais autorizados pelo INFARMED, I.P., de Abril de 2009 a Julho de 2011, por alvo do material educacional



Fonte - sítio do INFARMED, I.P., Materiais Educacionais autorizados pelo INFARMED, I.P. (período de Abril de 2009 a Julho de 2011).

Legenda:

PS - Profissional de Saúde (inclui diversas categorias de profissional de saúde, nomeadamente médico, enfermeiro e farmacêutico).

Farmac.º - Farmacêutico.

Analisando a distribuição de materiais educacionais por alvo, pode verificar-se que a larga maioria tem como objectivo chegar quer ao profissional de saúde (médico ou médico e outros profissionais de saúde), quer ao doente. Já que, dos 47 casos analisados, 32 (68%), tem materiais específicos que para o profissional de saúde, quer para o doente (os quais deverão ser entregues pelo profissional de saúde).

3.2.2. MEDIDAS BASEADAS NO CONTROLO DO ACESSO AO MEDICAMENTO

O controlo das condições em que o medicamento é disponibilizado é uma das medidas apontadas como eficaz⁶ na redução dos riscos associados ao uso do medicamento, nomeadamente reduzindo a possibilidade de situações de uso inadequado (*drug misuse*).

A redução do risco através de medidas baseadas no controlo do acesso ao medicamento é assim conseguida quer através da restrição da prescrição ou da dispensa, quer através do controlo das condições em que o doente tem acesso ao medicamento.

3.2.2.1. Estatuto Legal

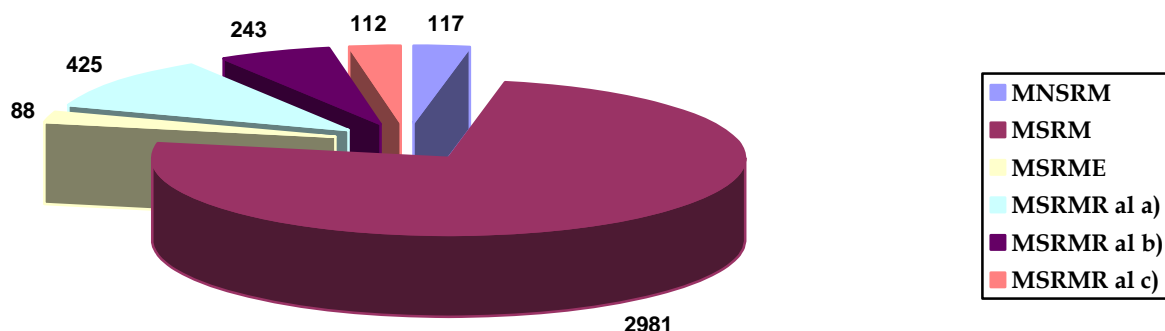
O estatuto legal refere-se aos detalhes e condições ou restrições impostas relativamente ao fornecimento ou utilização do medicamento, conforme disposto na AIM.

Em Portugal, o estatuto legal do medicamento é regulado pelo Dec. Lei 176/2006^{3,9} que classifica os medicamentos, quanto ao seu regime de dispensa ao público, em medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica. Os medicamentos sujeitos a receita médica podem ainda ser classificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (nomeadamente, ambiente hospitalar).

Os medicamentos sujeitos a receita médica restrita são ainda classificados em 3 subcategorias:

- a) Destinados a uso exclusivo hospitalar (pelas suas características farmacológicas, novidade ou por razões de saúde pública);
- b) Destinados a patologias cujo diagnóstico é efectuado em meio hospitalar ou diferenciado, embora a administração ao doente se possa realizar fora desses meios;
- c) Destinados a doentes a receber tratamento em regime ambulatorio, e cuja utilização é susceptível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo prescrição médica por especialista, e uma vigilância especial durante o período do tratamento.

Gráfico 3 - Medicamentos autorizados pelo INFARMED, I.P. de Abril 2009 a Julho de 2011 por regime de dispensa ao público



Fonte: Infomed (base de dados de medicamentos do INFARMED, I.P., que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano autorizados em Portugal). Pesquisa de medicamentos autorizados (Estado de Autorização = Autorizado) para o período de 1 de Abril de 2009 a 24 de Julho de 2011.

Legenda:

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.

MSRME – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial.

³ Art.ºs 113º a 118º do Capítulo VII do Dec. Lei 176/2006 de 30 de Agosto

MSRMR al a) – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita ao abrigo da alínea a) do art.º 118º do dec. Lei 176/2006.

MSRMR al b) – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita ao abrigo da alínea b) do art.º 118º do dec. Lei 176/2006.

MSRMR al c) – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita ao abrigo da alínea c) do art.º 118º do dec. Lei 176/2006

A grande maioria dos medicamentos autorizados (n=2981; 75%), estão sujeitos a receita médica, o que é por si só já uma restrição (relativamente ao regime não sujeito a receita médica). Adicionalmente, verificamos que cerca de 1/5 (n=780; 20%) está sujeito a receita médica restrita, nos termos no art.º 118º do Dec.Lei 176/2006, o que nos leva a concluir que esta poderá ser uma medida de minimização de risco (“estatuto legal”) frequentemente aplicada, com o objectivo de restringir o acesso ao medicamento.

Não foi estudado se estas novas AIMs se referiam a medicamentos inovadores, i.e., novas entidades terapêuticas, ou se seriam novas aplicações de substâncias activas já existentes no mercado, e como tal, em princípio não sujeitas a medidas adicionais de minimização de risco. A autora considera que a realização de um estudo nesse sentido seria útil para perceber se se trata efectivamente da aplicação de uma medida de minimização de risco (restrição do acesso através do estatuto legal), p.e., através da aplicação do regime de receita médica restrita, nos termos do art.º 118º do Dec. Lei 176/2006 e se a mesma está a ser aplicada a novas entidades terapêuticas e/ou a medicamentos com risco de segurança importantes (identificados ou potenciais).

3.2.2.2. Controlo da dispensa

O controlo da dispensa ao nível da Farmácia Comunitária é também uma potencial medida adicional de minimização de risco.

Este tipo de acção pressupõe o envolvimento do Farmacêutico, que terá que ser bem informado acerca dos riscos associados à utilização do medicamento, e terá a função de educar e fornecer informação aos doentes, com o objectivo aumentar a protecção destes relativamente aos riscos identificados ou potenciais.

3.2.2.3. Controlo da prescrição

A minimização do risco pode também ser conseguida através da limitação ou diminuição da validade da prescrição (por exemplo, limitando a prescrição ao resultado de determinado exame de diagnóstico).

Este tipo de medida é de difícil implementação prática em alguns países Europeus, devido a questões de ordem ético-profissional e jurídica, não estando a regulamentação local preparada para permitir este tipo de situações.

Em Portugal, este tipo de medida foi implementada no programa da Talidomida¹⁰, que prevê que cada prescrição tenha uma validade limitada (7 dias), não podendo permitir um período de tratamento superior a 4 semanas em mulheres com potencial de engravidar ou superior a 12 semanas em homens e mulheres sem potencial de engravidar.

O controlo ao nível da prescrição pode também ser efectuado de outras formas, nomeadamente limitando o número de unidades que é permitido prescrever por prescrição médica, de forma a que o doente tenha que regressar ao médico e ser sujeito a observação / vigilância adicional, sempre que necessitar de renovar a sua prescrição.

A autorização de embalagens de reduzida dimensão (por exemplo, autorizar embalagens de 20 comprimidos em vez de 60 comprimidos) também é apontada como útil no controlo do acesso.

3.2.2.4. Consentimento Informado e aspectos relacionados com o doente

No contexto da investigação clínica, é fornecida ao doente informação acerca dos riscos associados à sua participação em determinado estudo, assumindo este que teve conhecimento de toda a informação através da assinatura do denominado “Consentimento Informado”.

A possibilidade de utilização de uma medida de minimização de risco semelhante no contexto da prática clínica é sugerida pela legislação Europeia⁶. No entanto, a sua implementação prática está sujeita a diversas limitações éticas e jurídicas em alguns estados membros.

3.2.2.5. Programas de Acesso Restrito

Em situações em que o risco associado ao medicamento é alto, pode ser necessário restringir o acesso ao medicamento para os doentes que autorizem participar num programa de vigilância específico.

Um dos exemplos deste tipo de medidas é o programa de Acesso Restrito aplicado à Talidomida, o *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety* (S.T.E.P.S)¹¹, implementado em 1998 nos EUA, e replicado internacionalmente noutros países (nomeadamente na Austrália, Nova Zelândia e Turquia).

O S.T.E.P.S. restringe o uso da Talidomida a médicos, farmacêuticos e doentes, registados no programa. Os doentes preenchem questionários e formulários que garantem o completo entendimento dos riscos inerentes do uso da Talidomida. Por outro lado, qualquer mulher em idade fértil e que necessite de tratamento com o medicamento, terá que utilizar dois métodos contraceptivos em simultâneo (quatro semanas antes e durante o tratamento e quatro semanas após o tratamento). Da mesma forma, enquanto homens casados com mulheres em idade fértil terão que garantir o uso de preservativo masculino como método de contraceptivo. O programa também prevê que todas as mulheres em idade fértil tenham que apresentar exames periódicos de gravidez, antes e durante o tratamento, e caso algum dos testes se revele positivo, a doente é imediatamente retirada do programa e encaminhada a um serviço especializado¹¹.

Em Portugal, a Talidomida¹⁰ só pode ser prescrita de acordo com o programa de prevenção da gravidez. As actividades de medidas de minimização de risco para este medicamento incluem:

- *Dear HealthCare Professional Letters* (Comunicações dirigidas aos Profissionais de Saúde),
- Materiais educacionais para os profissionais de saúde,
- Cartões para os doentes ou equivalentes (verificação das tomas, verificação do estado de gravidez,
- Verificação do uso de contraceção adequada,
- Folhetos educacionais para os doentes.

Adicionalmente, e como atrás referido, cada prescrição tem uma validade limitada (7 dias), não podendo prever tratamento de mais de 4 semanas em mulheres com potencial de engravidar ou de mais de 12 semanas em homens e mulheres sem potencial de engravidar.

3.2.2.6. Registos de doentes

As bases de dados de registos de doentes são muitas vezes indicadas como medida adicional de minimização de risco. Servem muitas vezes o propósito de registo de determinados parâmetros analíticos, que permitem verificar se o medicamento está a ser utilizado de acordo com as recomendações aprovadas (e constantes no seu RCM). Dependendo do país, e da sua legislação no que respeita ao tratamento dos dados pessoais, podem existir algumas restrições na utilização deste tipo de ferramenta.

Por esse motivo, a possibilidade da sua utilização ou implementação tem necessariamente que ser discutida com as autoridades de saúde locais, caso a caso.

Um dos exemplos de registos de doentes são os registos de gravidez¹², que permitem que os profissionais de saúde, ao tomarem conhecimento da gravidez de uma doente que estava a utilizar um determinado medicamento, a registem na base de dados, recolhendo todos os dados relevantes quer ao curso da gravidez, quer ao seu *outcome*.

3.3. ENQUADRAMENTO LEGISLATIVO NORTE-AMERICANO E PARALELO COM A LEGISLAÇÃO EUROPEIA

Até 2007, o quadro legislativo Norte-Americano era bastante divergente do Europeu na medida em que não existia propriamente um requisito por parte da agência norte-americana (FDA) relativamente à submissão de uma especificação de segurança nem de um plano de Farmacovigilância para novas entidades terapêuticas.

No entanto, após a publicação em Setembro de 2007 do FDA Amendments Act (FDAAA)¹³, a agência faz a introdução de uma nova categoria de gestão do risco, a REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*)¹³ com algumas semelhanças relativamente aos EU-RMP.

Sempre que considere necessário, e de forma a assegurar que os benefícios de determinado medicamento suplantam os seus riscos, a FDA pode requerer a submissão de uma REMS. Este requisito pode ser imposto pela agência quer no momento do pedido de introdução no mercado, quer em qualquer altura após a obtenção da autorização, por exemplo, por surgimento de nova informação de segurança ou devido à aprovação de uma nova indicação terapêutica.

A REMS é uma estratégia proposta pela empresa para gerir riscos conhecidos ou potenciais, associados à utilização de um determinado medicamento. Tem como objectivos permitir que os doentes continuem a ter acesso a medicamentos para os quais existam questões de segurança passíveis de serem geridas através de uma utilização adequada.

Todas as REMS deverão incluir uma calendarização para avaliação da respectiva estratégia. Alguns dos componentes da REMS encontram-se abaixo descritos:

- Guia de medicação para o doente (*Package Insert*),
- Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde,
- Actividades propostas para assegurar o uso seguro do medicamento, entre as quais:
 - o Formação específica ou certificação de profissionais de saúde para prescrição e dispensa do medicamento,
 - o Restrição da dispensa do medicamento (por exemplo, apenas ao nível hospitalar, ou apenas sob evidência de uma utilização segura)
 - o Monitorização ou registo do doente utilizador do medicamento.
- Sistema proposto para implementação das actividades propostas para assegurar a utilização segura do medicamento.

3.4. NOVA LEGISLAÇÃO EUROPEIA E O FUTURO DA FARMACOVIGILÂNCIA E GESTÃO DO RISCO NO CONTEXTO EUROPEU

A nova legislação Europeia publicada no final de 2010, que introduz alterações importantes à Directiva 2001/83/EC e ao Regulamento 726/2004, compreendida pela Directiva 2010/84/EU¹⁴ e pelo Regulamento 1235/2010¹⁵, deverá entrar em vigor até 18 meses após a sua publicação no Jornal Oficial da União Europeia, i.e., até Julho de 2012. Tem como objectivos introduzir algumas alterações relativamente à forma de avaliação do risco associado à utilização do medicamento na UE, assim como em relação à acção reguladora da EU no que respeita a segurança do medicamento.

Os aspectos chave deste novo pacote legislativo são a racionalização e o reforço do papel da Farmacovigilância na EU, a criação de uma Comissão de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), e a criação e manutenção de uma lista de medicamentos para uso humano sujeitos a monitorização adicional de segurança¹⁶.

3.4.1. REFORÇO E RACIONALIZAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA NA UE

As alterações previstas na nova regulamentação pretendem clarificar e definir sem margem para dúvidas as responsabilidades e obrigações de todas as partes envolvidas, reduzir a carga administrativa inerente aos sistemas de Farmacovigilância das empresas, e assegurar uma gestão do risco eficaz, através do registo de alta qualidade das notificações espontâneas de reacções adversas, assim como da recolha de dados de forma mais estruturada, como seja através da realização de PASS (Estudos de Segurança Pós-Autorização).

Algumas das novas medidas dispostas na nova legislação incluem:

- Submissão de PASS a qualquer altura durante o ciclo de vida do medicamento, e após a concessão da AIM. Os PASS serão incluídos como condição da AIM.
- Alterações na base de dados de segurança Europeia *Eudravigilance*, de forma a permitir a recolha de informação acerca da utilização do medicamento fora dos termos da AIM, p.e., casos de sobredosagem, uso inadequado, abuso de medicamentos e erros de medicação ou de administração.
- Criação de um portal Europeu dedicado à segurança, sob a responsabilidade da Agência Europeia do Medicamento (EMA), onde será publicada informação de segurança importante acerca dos medicamentos. Através deste portal o público em geral terá acesso a uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional na UE, avisos ou notificações públicas da agência em matéria de Farmacovigilância e hiperligações para os portais mantidos pelas agências de cada Estado Membro.
- Criação de uma Comissão de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC), com a função de emitir parecer e opinião científica acerca de questões de segurança dos medicamentos em qualquer estadiu do seu desenvolvimento

(pré e pós-AIM). O CHMP manterá a responsabilidade final da avaliação benefício – risco para medicamentos autorizados pelo processo Centralizado.

- Manutenção por parte dos titulares de AIM de *Master File* do Sistema de Farmacovigilância que irá substituir a actual Descrição Detalhada do Sistema de Farmacovigilância, submetido no módulo 1.8. do pedido de AIM.

3.4.2. COMISSÃO PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE FARMACOVIGILÂNCIA (PRAC)

Esta comissão será composta por dois elementos por Estado Membro, cinco membros nomeados pela Comissão Europeia, dois membros em representação dos profissionais de saúde, nomeados pela Comissão Europeia, e dois membros em representação de associações de doentes, também nomeados pela Comissão Europeia, após consulta ao Parlamento Europeu.

Esta comissão terá como responsabilidades:

- Avaliação dos dados de segurança submetidos durante as actividades pré e pós-autorização,
- Avaliação dos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS),
- Avaliação e negociação dos PGR,
- Imposição de medidas temporárias, através da Comissão Europeia, para protecção dos doentes, sempre que o PRAC considere que determinado medicamento já não é suficientemente seguro ou benefício terapêutico significativo,
- Avaliação e concordância ou objecção relativamente a protocolos de PASS, a serem levados a cabo em mais do que em Estado Membro,
- Criação e manutenção de uma lista única calendarizando a submissão de RPS por titular de AIM,
- Criação e manutenção de uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

3.4.3. CRIAÇÃO E MANUTENÇÃO DE LISTA DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

A nova legislação prevê a criação e manutenção de uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, que será disponibilizada ao público através do portal Europeu dedicado à segurança, sob a responsabilidade da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

A lista incluirá nomes comerciais e respectivas substâncias activas de medicamentos autorizados na UE, e que contém uma nova substância activa, ou são biológicos similares, ou ainda foram incluídos a pedido da CE ou dos Estados Membros após consulta do PRAC.

É expectável que a lista inclua ainda uma hiperligação para a informação do produto (RCM e FI) assim como para um resumo do PGR do medicamento.

Todos os medicamentos sujeitos a monitorização adicional terão obrigatoriamente que apresentar uma frase no seu RCM indicando que “Este medicamento encontra-se sujeito a monitorização adicional. Qualquer suspeita de reacção adversa deverá ser comunicada a <nome e sítio da Internet da autoridade competente que autorizou o medicamento>”. Esta obrigação é independente do tipo de medicamento ou da indicação terapêutica.

3.4.4. PAPEL DO DOENTE NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EUROPEU

A nova regulamentação Europeia em matéria de Farmacovigilância vem ainda dar um papel mais interventivo aos doentes.

Os doentes são assumidamente considerados como fonte relevante de notificação de reacções adversas, e as autoridades competentes deverão facilitar essa mesma comunicação por parte dos doentes, fornecendo-lhes meios adicionais para notificação.

Da mesma forma, os titulares de AIM terão que considerar em todas as instâncias as notificações espontâneas recebidas de doentes, mesmo que não confirmadas por um profissional de saúde.

3.5. ANÁLISE DA IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO ASSOCIADAS A PLANOS DE GESTÃO DE RISCO A NÍVEL EUROPEU

Poucos são os autores que publicaram estudos direccionados à temática dos Planos de Gestão do Risco e medidas adicionais de minimização de risco. A maioria dos artigos encontrados no decorrer da pesquisa era essencialmente de opinião e descritivos do enquadramento legislativo à altura da publicação.

Seguidamente descrevem-se os dois estudos encontrados dedicados a esta temática.

Glezen et al⁸ reviu 89 Planos de Gestão de Risco referentes a medicamentos autorizados na União Europeia de Novembro de 2005 a Dezembro de 2007. Para 58% desses medicamentos (n=52) estavam descritas medidas adicionais de minimização de risco (MAMR). A principal MAMR identificada foi o material educacional adicional (n=29), seguida da alteração do estatuto legal do medicamento (n=11), controlo da dispensa ao nível da Farmácia (n=1), Consentimento Informado (n=1), Programas de Acesso Restrito (n=3) e registos de doentes (n=37). Os autores concluem que cerca de um terço dos medicamentos com MAMR incluídas no PGR, as mesmas estavam também incluídas no Anexo II¹⁷, parecendo existir uma tendência para cada vez mais MAMR serem incluídas no Anexo II, com especial foco nos materiais educacionais adicionais. Os autores concluem que é expectável que n futuro os profissionais de saúde sejam confrontados cada vez com maior frequência com MAMR.

Frau S et al¹⁸ analisou 15 Planos de Gestão de Risco de medicamentos aprovados pelo CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) da Agência Europeia do Medicamento, entre 2006 e 2007, e que tinham sido comercializados em Itália. Apesar dos Planos de Gestão do Risco fazerem referência a 157 especificações de segurança, o tipo de risco (identificado, potencial ou informação importante em falta) apenas se encontrava detalhado em 7 casos.

Tabela 3 – Características dos PGR de 15 medicamentos analisados por Frau et al.

Medicamento	Nº de questões de segurança no PGR	Novos estudos requeridos no PGR	Medidas adicionais de minimização de risco?	Identificação do tipo de risco ⁴
Exenatide	10	5	Não	Não
Sitagliptina	10	Não	Não	Sim
Vildagliptina	14	Não especificado	Não	Não
Varenciclina	8	6	Não	Sim
Rimonabant	16	Não especificado	Sim	Sim
Vacina HPV tetraivalente	4	6	Não	Não
Vacina HPV bivalente	7	13	Não	Sim
Vacina Rotavirus	7	2	Não	Não
Anidulafungina	10	5	Não	Sim
Telbivudina	9	Não especificado	Sim	Sim

⁴ Identificação do tipo de risco: na especificação de segurança do PGR, o tipo de risco deve ser classificado como “identificado”, “potencial” ou “informação importante em falta”.

Entecavir	7	6	Não	Não
Abatacept	11	9	Sim	Sim
MPEG Epoetina humana	10	1	Sim	Não
Ranibizumab	6	3	Sim	Não
Paliperidona	28	Não	Não	Não

Frau S et al¹⁸ conclui que os PGR da forma como estavam a ser implementados à altura poderiam tornar-se apenas uma mera intervenção “cosmética”, sem real impacto na melhoria da segurança, uma vez que diversas actividades propostas pelos PGR não pareciam ser adequadas para gerir os potenciais riscos dos medicamentos. Por outro lado, a comunicação acerca dos riscos parece ser insuficiente ou não direccionada.

4. IMPLEMENTAÇÃO DE MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO ASSOCIADAS A PLANOS DE GESTÃO DE RISCO EM PORTUGAL

De forma a auxiliar na percepção da realidade Portuguesa, e dada a inexistência de publicações relativamente ao contexto nacional, foi realizado um estudo observacional através de um questionário administrado a representantes de empresas Farmacêuticas em Portugal.

4.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional exploratório transversal.

4.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO

Empresas Farmacêuticas nacionais e multinacionais com representação no território nacional, titulares de Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos em Portugal.

Com base no estudo da APIFARMA¹⁹ de 2010 estimou-se a dimensão da população em estudo em 137 empresas.

4.3. SELECÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Com base na legislação Europeia no que concerne os Planos de Gestão de Risco e implementação de medidas de minimização de risco adicionais, e ainda de acordo com os objectivos do estudo, foram identificadas as variáveis a analisar no presente estudo.

Pretendeu-se caracterizar:

- O tipo de empresa:
 - o Nacional ou multinacional
- O tipo de medicamentos que a empresa comercializa (maioritariamente ou não sujeitos a medidas a medidas adicionais de minimização de risco);
- O tipo de medidas de minimização de risco implementadas;
- Em relação à medida de minimização de risco adicional que se antecipava ser a maioritariamente implementada, distribuição de materiais educacionais, de que forma estes são distribuídos, se é dada formação específica acerca do material, e como a formação é ministrada;
- Em relação à avaliação de efectividade das medidas de minimização de risco adicionais implementadas (distribuição de materiais educacionais ou outras), avaliar se e de que forma é efectuada, assim como se é efectuada a implementação de medidas correctivas.

Apresenta-se de seguida a caracterização de cada uma das variáveis identificadas.

Tabela 4 – Caracterização das variáveis

	Variável	Acrónimo	Tipo	Domínio
1	Tipo de empresa	EMP	Qualitativa nominal	1 - Nacional 2 - Multinacional
2	Medicamentos com MMR	MMMR	Qualitativa nominal	1 - Nenhum 2 - Até 25% 3 - 25 a 50% 4 - 50 a 75% 5 - 75 a 100%
3	Medidas de minimização risco	MMR	Qualitativa nominal	1 - Estatuto legal 2 - Controlo dispensa 3 - DME 4 - Limitação da Prescrição 5 - Programas Acesso Restrito 6 - PASS (Estudos Segurança Pós-Autorização) 7 - Outras
4	Distribuição de materiais educacionais	DME	Qualitativa nominal	1 - Com o medicamento 2 - Correio / e-mail 3 - Em mãos 4 - Em mãos com treino específico
5	Formação sobre materiais educacionais	FME	Qualitativa nominal	1 - Força de Vendas ou Marketing 2 - Departamento Médico 3 - Ambos
6	Avaliação da efectividade das MMR	AEMMR	Qualitativa nominal	1 - Sim, sempre 2 - Sim, às vezes 3 - Não
7	Modo de AEMMR	mAEMMR	Qualitativa nominal	1 - Notificações espontâneas 2 - Estudos <i>outcomes</i> 3 - Questionários
8	Partilha da AEMMR	pAEMMR	Qualitativa nominal	1 - Só se solicitado 2 - Sempre
9	Resultado da AEMMR	rAEMMR	Qualitativa nominal	S - Sim N - Não
10	Medidas correctivas pós AEMMR	mcAEMMR	Qualitativa nominal	S - Sim N - Não

4.4. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram processados e analisados utilizando o programa Epi Info, Versão 3.5.3., 26 Janeiro 2011.

Análise estatística descritiva

Procedeu-se a uma análise descritiva simples de todas as variáveis. Dado se tratarem apenas de variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas, e as frequências relativas acumuladas, quando aplicável.

Análise de associações

Inicialmente, foi planeada uma análise da relação das variáveis com recurso ao Teste do Qui-Quadrado e à Prova exacta de Fisher, sempre que o Teste do Qui-Quadrado não fosse válido, dada a reduzida dimensão da amostra.

Estava prevista a análise da associação entre a variável “tipo de empresa” (nacional versus multinacional) e as variáveis “medidas de minimização risco”, “distribuição de materiais educacionais” e “formação sobre materiais educacionais”, de forma a averiguar se existiriam diferenças significativas quanto à implementação das medidas de minimização de risco por tipo de empresa.

Adicionalmente, pretendia-se analisar a relação entre a variável “tipo de empresa” e todas as variáveis relacionadas com a avaliação da efectividade das actividades de minimização de risco, igualmente para averiguar a existência ou não de diferenças significativas entre empresas nacionais e multinacionais.

Dada a reduzida dimensão da amostra obtida, por consequência da baixa taxa de resposta ao questionário, e por apenas existir informação relativamente a uma empresa nacional, não foi possível efectuar a análise da relação das variáveis, como inicialmente previsto.

4.5. LIMITAÇÕES E ENVIEZAMENTOS

As principais limitações do estudo prendem-se com a dimensão e representatividade da amostra.

O cálculo da dimensão da amostra foi efectuado com recurso ao programa OpenEpi, Versão 2, *open source calculator – SSPropor*, disponível através do URL:

<http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSPropor.htm>

Tabela 5 - Cálculo da dimensão da amostra para um nível de confiança de 95%:

Dimensão da população (N)	137
Hipótese (frequência em % da ocorrência do factor - medicamentos com MMR adicionais na população em estudo)	50% +/-5
Limite de confiança	95%
Dimensão da amostra (n)	102

$$\text{Dimensão da amostra} = n = [\text{DEFF} \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]$$

A dimensão calculada da amostra para resultados com um nível de confiança de 95% seria de n=102.

No entanto, apenas se obteve 13 respostas ao questionário, sendo esta uma dimensão bastante reduzida relativamente ao valor mínimo para obtenção de resultados com um nível de confiança de 95% (n=102 empresas). Por outro lado, não foi possível avaliar se a amostra obtida (12 empresas multinacionais e 1 nacional) é representativa da

população (137 empresas), uma vez que não foram encontrados dados acerca da caracterização da população (quer relativamente ao número de empresas nacionais versus multinacionais, quer relativamente ao tipo de medicamentos que estas comercializam, sujeitos ou não a medidas de minimização de risco adicionais). Dessa forma, não foi possível auferir a validade externa dos resultados.

Como limitações adicionais do estudo, foi igualmente considerada a possibilidade de existência de diversos tipos de viés, que abaixo de descrevem:

- Viés de selecção e de amostragem – a amostra foi seleccionada através de um método que não garante a representatividade, dado que a selecção foi feita a partir de uma população especial (empresas associadas da Aprefar, e com representação no Grupo de trabalho de Farmacovigilância), que poderá não ser representativa da população.
- Viés de não participação / ausência de resposta – a grande maioria dos elementos não participaram no estudo (i.e., não responderam ao questionário).
- Viés de informação – viés do próprio observador, dado que os elementos que responderam ao questionário e analisando especificamente empresas multinacionais, poderão não estar completamente cientes da realidade da empresa como um todo (i.e., podem não ter informação acerca da avaliação da efectividade das MMR, e responder que a empresa não o faz, mas na realidade a empresa fazer essa avaliação, e simplesmente não a transmitir às filiais, razão pela qual estas considerem que não é feita).

Apesar de todas as limitações acima descritas, considera-se que a inclusão do estudo é pertinente, dada a relevância e actualidade do tema, dada a escassez de publicações e estudos do género, e finalmente dado tratar-se de um estudo original no panorama nacional, e que poderá ser observado como um estudo piloto, base para uma investigação adicional acerca deste tema.

4.6. RESULTADOS

O questionário foi enviado a 51 Empresas, associadas da APREFAR (Associação dos Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica), com representação no Grupo de Trabalho de Farmacovigilância da mesma organização.

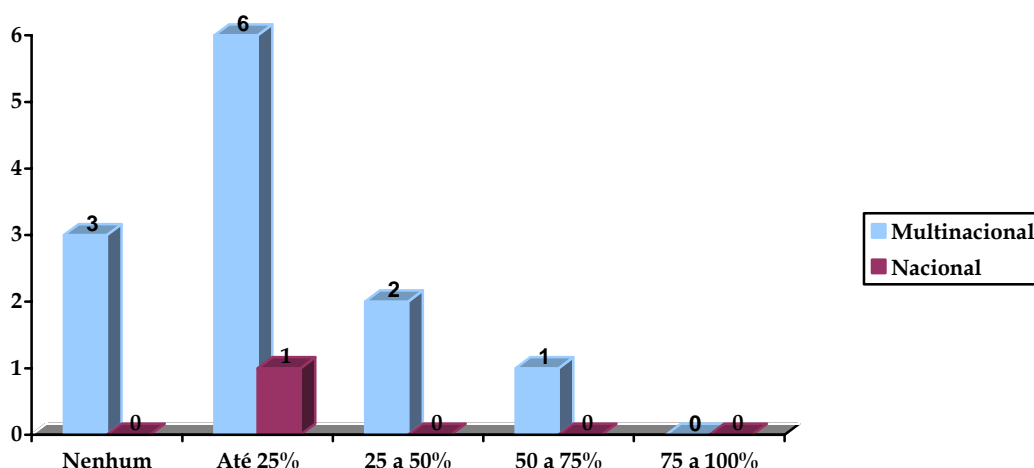
Foram obtidas 13 respostas, representando uma taxa de resposta de 25% e cerca de 9% do total da população (empresas Farmacêuticas em Portugal).

4.6.1. CARACTERIZAÇÃO DA EMPRESA QUANTO AO TIPO (NACIONAL VERSUS MULTINACIONAL) E QUANTO AOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS (SUJEITOS OU NÃO A MAMR)

A larga maioria das empresas que responderam ao questionário (n=12; 92%) eram multinacionais, com representação em Portugal.

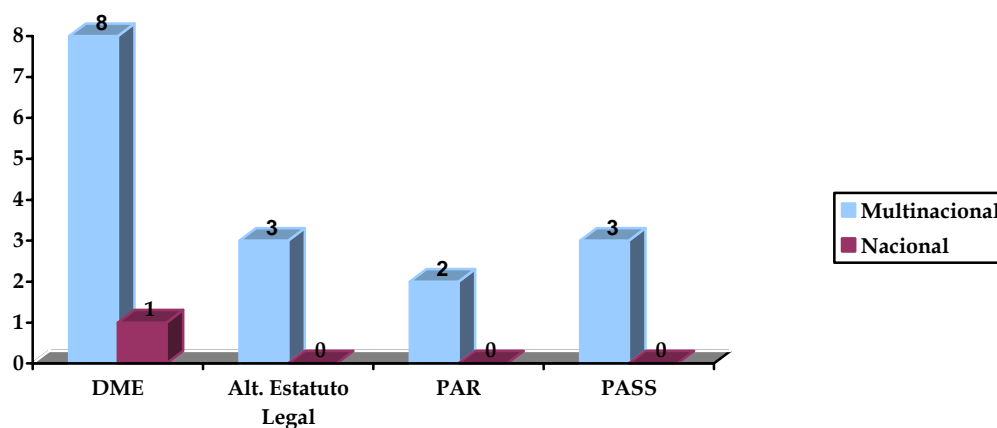
A maioria (n=10; 77%) das empresas afirma possuir medicamentos sujeitos a medidas adicionais de minimização de risco. No entanto, na maioria dos casos (54%; n=6) os medicamentos sujeitos a medidas adicionais representam uma pequena parte (apenas até ¼) dos medicamentos da empresa. Apenas 15% (n=2) das empresas referem representar 25% a 50% do total, e 8% (n=1) referem representar a maioria, 50 a 75%, do total de medicamentos comercializados pela empresa.

Gráfico 4 - Medicamentos sujeitos a medidas adicionais de minimização de risco por tipo de empresa



4.6.2. CARACTERIZAÇÃO DAS MEDIDAS ADICIONAIS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO IMPLEMENTADAS PELA AMOSTRA DE EMPRESAS ANALISADA

Gráfico 5 - Medidas adicionais de minimização de risco implementadas por tipo de empresa



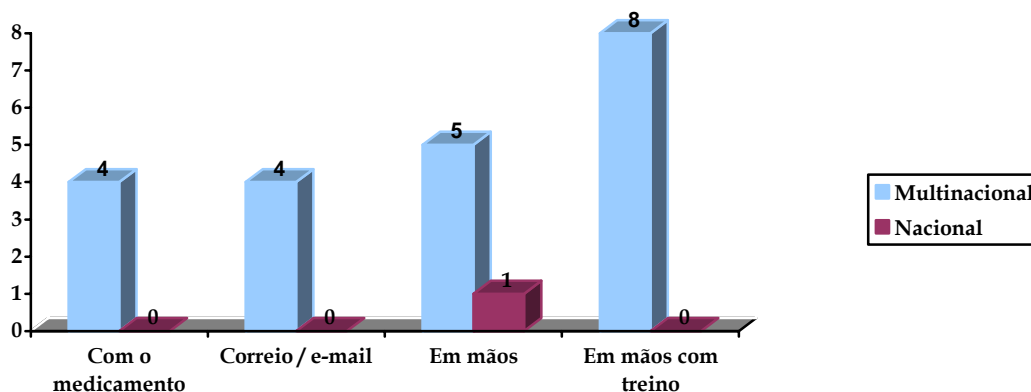
A principal medida de minimização de risco implementada referida pelas empresas é a

distribuição de materiais educacionais (n=9), já que 90% das empresas com medidas adicionais de minimização de risco indicaram esta actividade. A alteração do estatuto legal (n=3; 30%), os estudos de segurança pós-autorização (n=3; 30%) e os programas de acesso restrito (n=2; 20%) são também medidas de minimização de risco referidas pelas empresas como implementadas em Portugal.

4.6.3. CARACTERIZAÇÃO DAS DISTRIBUIÇÃO DE MATERIAIS EDUCACIONAIS QUANTO À FORMA DE DISTRIBUIÇÃO E FORMAÇÃO MINISTRADA

Quanto à forma de distribuição dos materiais educacionais, a maioria das empresas (n=8; 80%) refere a entrega acompanhada de formação específica aos destinatários desses mesmos materiais. No entanto, as restantes opções também foram referidas, embora em menor percentagem [40% (n=4) refere a entrega em conjunto com o medicamento, 40% (n=4) pelo correio ou por e-mail e 60% (n=6) a entrega em mãos sem qualquer tipo de formação].

Gráfico 6 - Distribuição de materiais educacionais por tipo de empresa

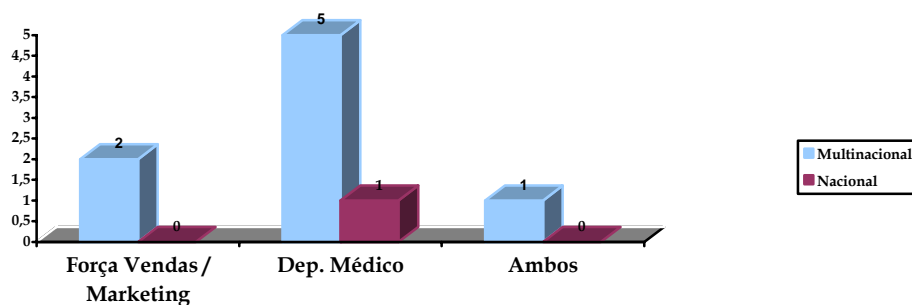


Várias empresas deram mais do que uma resposta relativamente à forma de envio ou de distribuição dos materiais educacionais, o que poderá sugerir que a forma de envio irá divergir consoante o tipo de alvo e o tipo de medicamento. Dado que, se estivermos na presença de um grande número de alvos a distribuir (p.e., num caso em que seja necessário enviar o material a todos os médicos de família e todos os Farmacêuticos), pode não ser logisticamente possível fazer uma entrega em mãos acompanhada de formação específica a todos os “alvos” da acção.

No entanto, e possivelmente devido à natureza dos medicamentos da amostra de empresas (tratam-se na maioria de empresas multinacionais, em que os novos lançamentos se referem maioritariamente a medicamentos chamados “inovadores” ou a novas entidades terapêuticas, com alvos bem mais específicos, e em menor número), a maioria das empresas referiu a entrega em mãos, acompanhada de formação específica do material.

Analisando, a variável formação sobre do material educacional a ser distribuído, a grande maioria das empresas (n=6; 67%) refere que esta, a ser feita, é ministrada pelo Departamento Médico. Apenas 2 empresas (22%) referem a formação dada pela Força de Vendas / Departamento de Marketing e 11% (n=1) dada por ambos (i.e., Força de Vendas, Marketing ou Área Médica).

Gráfico 7 - Formação sobre o material educacional por tipo de empresa

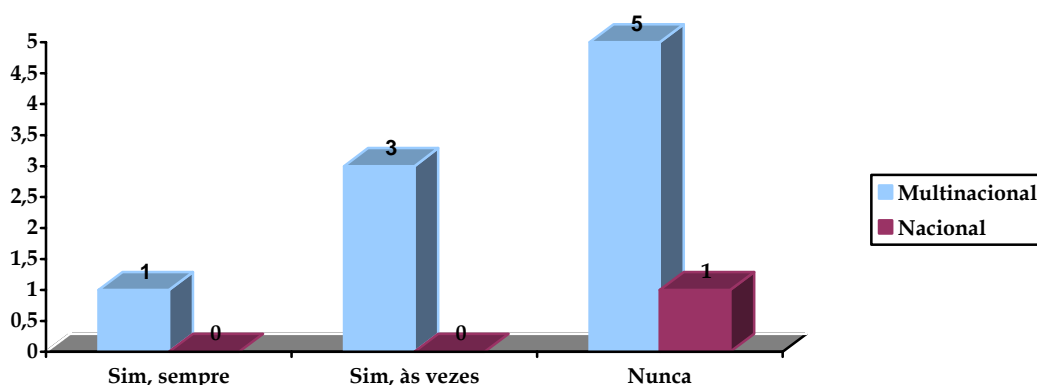


Dada a natureza da informação a transmitir, os seus objectivos e âmbito, seria recomendável que, a existir formação, esta fosse ministrada por representantes da Área Médica ou Departamento Médico das empresas, não só pelo *know-how* acerca da questão de segurança, mas também pelo facto de o objectivo “comunicação acerca da segurança do medicamento” poder ser confundido pelos destinatários da acção como “acção promocional”, caso a formação seja ministrada por exemplo, por elementos da Força de Vendas.

No entanto, os recursos das empresas são limitados e, dependendo dos alvos das acções de formação (que poderão ser em elevado número), pode não ser possível ter apenas representantes da Área Médica das empresas a ministrar a formação acerca do material educacional.

4.6.4. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DA EFECTIVIDADE DAS ACTIVIDADES DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Gráfico 8 - Avaliação da efectividade da medida de minimização de risco por tipo de empresa



Analisando a variável “Avaliação da efectividade da medida de minimização de risco” e, embora o Volume 9A⁶ preconize que a própria definição de Gestão do Risco implica a avaliação da efectividade da intervenção para minimizar o risco (*secção 3.12. Ensuring*

the effectiveness of risk minimization activities), o facto é que a maioria das empresas afirma não agir de acordo com este pressuposto. 60% (n=6) das empresas afirmam nunca efectuarem avaliação da efectividade da medida de minimização de risco, e 30% (n=3) afirmam fazê-lo, mas apenas em algumas situações. Apenas 10% (uma empresa) assume efectuar a avaliação da efectividade da medida em todas as situações.

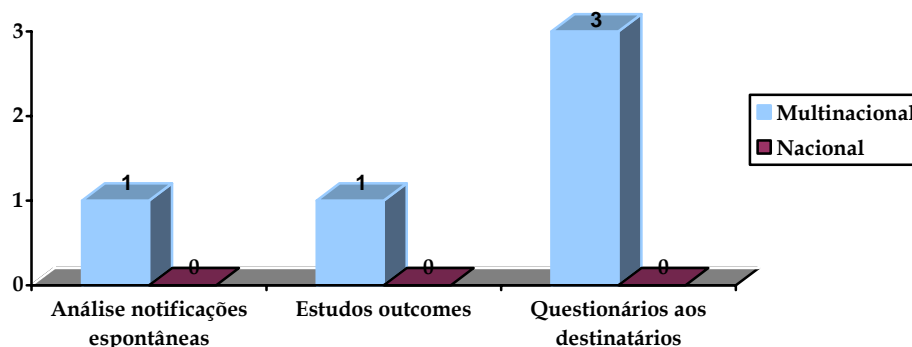
Embora por vezes possam existir dificuldades em efectuar a avaliação, tais como dificuldades científicas e éticas que impossibilitem uma comparação prospectiva, mesmo em situações em que os riscos estejam perfeitamente identificados e sejam mensuráveis, não se fazendo qualquer tipo de avaliação, poder-se-á estar a incorrer numa mera intervenção cosmética, sem resultados práticos, e que não serve o propósito da gestão do risco.

Assim, os titulares de AIM são encorajados a investigar novas metodologias para a monitorização das medidas implementadas e avaliação da sua eficácia¹.

Seria recomendável que os titulares de AIM apresentassem já no próprio Plano de Gestão do Risco, para cada risco identificado como necessitando de medidas adicionais de minimização, não só as próprias medidas e estratégia para a sua implementação, mas também a forma como se fará a avaliação da sua eficácia ou efectividade.

As autoridades de saúde têm também um papel preponderante neste aspecto, uma vez que à data da aprovação do PGR estes aspectos deverão estar clarificados, e caso o titular de AIM não apresente proposta para avaliação da efectividade e *follow-up* da MAMR, a autoridade poderá eventualmente solicitar a sua inclusão no PGR.

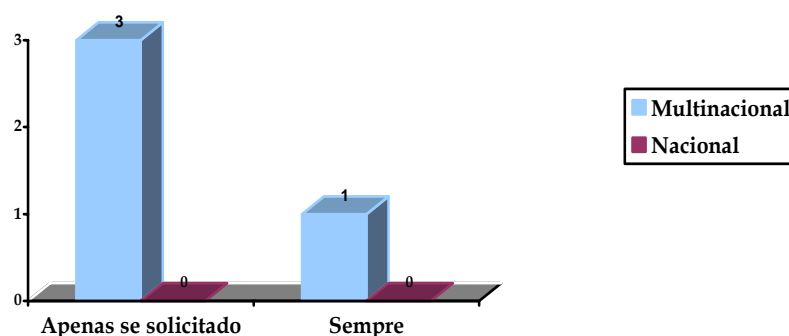
Gráfico 9 - Modo de avaliação da efectividade da medida de minimização de risco



Apenas 4 empresas (que representam 40% das empresas com medicamentos sujeitos a medidas adicionais para MMR) afirmaram efectuar avaliação da efectividade das medidas.

Relativamente à forma como a avaliação é efectuada, a maioria das empresas utiliza os questionários administrados aos alvos da MAMR (n=3; 75%). Em menor quantidade são utilizados outros métodos, 25% (n=1) analisa a taxa de notificações espontâneas, e 25% (n=1) realiza estudos específicos para análise de *outcomes* baseados no doente.

Gráfico 10 - Partilha da avaliação da efectividade da medida de minimização de risco

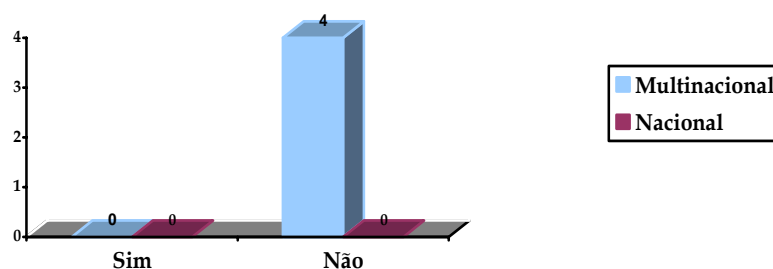


Apenas 4 empresas afirmam partilhar os resultados da avaliação efectuada com as Autoridades de Saúde, e a maioria (N=3; 75%) apenas se solicitado.

Considerando que o Volume 9A⁶ pressupõe a avaliação da eficácia da medida e que, caso a medida não seja efectiva, para implementar alterações ou melhorias, o titular de AIM terá em todas as instâncias que obter a aprovação da Autoridade regulamentar, esta questão aparenta ser uma falha grave do sistema de gestão de risco.

Gráfico 11 - Resultado da avaliação da efectividade da medida de minimização de risco (MMR)

Em algum caso se concluiu que a MMR não estava a ser efectiva?



Surpreendentemente nenhuma das empresas que efectua avaliação (n=4) indica uma situação em que se tenha concluído que a medida de minimização adicional não se tenha revelado efectiva.

Dado que a maioria das empresas não efectua a avaliação da efectividade das MAMR, ou só o fazem em algumas situações, várias poderão ser as análises desta situação:

- As medidas adicionais de minimização de risco são claramente eficazes,
- A avaliação da efectividade da implementação não é feita da melhor forma, ou não é feita de uma forma eficaz/correcta,
- É difícil avaliar a efectividade da medida, não se chegando na maioria das vezes a conclusões definitivas (p.e., avaliação da taxa de notificações espontâneas - estaremos à espera de uma diminuição ou aumento, após a intervenção? Pode existir um aumento pelo simples facto dos profissionais de saúde e doentes estarem mais conhecedores da questão de segurança, do que propriamente pelo facto da medida não ter sido eficaz).

Foi também considerada a hipótese das filiais Portuguesas das empresas multinacionais não terem acesso a toda a informação relativamente às medidas de

minimização de risco adicionais implementadas. No entanto, a autora considera esta hipótese pouco provável, pois a existir avaliação local (de medidas implementadas em território nacional), a filial teria em princípio conhecimento dessa situação.

Assim, a hipótese mais plausível será a dificuldade de avaliação da efectividade da medida em termos de minimização de risco, e dados os indicadores limitados, pode não se chegar a uma conclusão definitiva. E, não se podendo concluir que a medida não está a ser eficaz, as respostas das empresas no presente estudo convergem nesse sentido, i.e., em nenhuma situação se verificou que a actividade de minimização de risco não estava a ser efectiva.

Finalmente, e no concerne a última variável analisada, implementação de medidas correctivas, após avaliação da implementação da medida de minimização de risco, das 13 empresas que participaram no estudo, nenhuma empresa afirma alguma vez ter implementado qualquer género de medidas correctivas após uma avaliação que tenha revelado que a medida não estava a ter o efeito desejado.

Os resultados levam assim a concluir que as empresas e as autoridades deverão estudar formas de poder avaliar a efectividade das actividades de minimização de risco, sob pena de estar a investir tempo e recursos em meras medidas “cosméticas” e que não servem o propósito da gestão do risco de medicamentos.

4. CONCLUSÕES

Desde a publicação em 2004 da legislação Europeia de Farmacovigilância com uma primeira abordagem à gestão do risco de medicamentos, que os planos de gestão do risco e as medidas de minimização de risco são uma realidade na Europa.

A implementação dos EU-RMP e das actividades de minimização de risco destes decorrentes ainda se encontra pouco estudada. No entanto, a revisão bibliográfica efectuada permitiu concluir que um longo caminho ainda há a percorrer para que o desenvolvimento dos PGR e a implementação das medidas de minimização de risco esteja de facto alinhada com os riscos identificados ou potenciais, conhecidos à altura da submissão do pedido de AIM.

Analisando o panorama Europeu, os estudos publicados sugerem que as principais medidas de minimização de risco implementadas no âmbito dos PGR são as actividades baseadas na comunicação de riscos, como seja a distribuição de materiais educacionais. Num dos estudos analisados Glezen et al⁸ sugere que as medidas de restrição do acesso ao medicamento, como é o caso da alteração do estatuto legal são também largamente aplicadas. Apesar da ampla implementação de actividades de minimização de risco, os autores indicam não existir um adequado *follow-up* das medidas, pelo que muitas poderão acabar por não ser as mais adequadas para efectivamente gerir os riscos potencialmente associados à utilização do medicamento.

No que respeita a realidade Portuguesa, o estudo observacional efectuado sugere que as principais actividades de minimização de risco se baseiam também e, à semelhança dos indicadores Europeus, na comunicação de informação acerca dos riscos, nomeadamente a distribuição de materiais educacionais adicionais, maioritariamente pretendendo atingir em simultâneo dois tipos de alvos (profissionais de saúde e doentes), e numa menor percentagem apenas um tipo de alvo (ou profissional de saúde ou doente). Analisando especificamente a actividade de distribuição dos materiais educacionais, o estudo sugere que esta é feita maioritariamente acompanhada de uma formação ministrada aos profissionais de saúde, alvo da acção. A análise das variáveis relacionadas com a avaliação da implementação das medidas de minimização de risco, sugere que esta não está a ser efectuada por todas as empresas se uma forma transversal, tal como é preconizado no Vol. 9A⁶. Assim, é lícito afirmar que autoridades competentes e titulares de AIM têm ainda um longo trabalho a desenvolver no sentido de identificar e definir estratégias para garantir a efectiva implementação das actividades de minimização de risco.

Dada a reduzida quantidade de estudos publicados sobre a temática discutida, e ainda, as limitações do estudo exploratório efectuado com o objectivo de analisar a realidade nacional no que concerne a implementação de medidas de minimização associadas a PGR, limitações essas que se prendem com a reduzida dimensão da amostra analisada, e com a representatividade da mesma, conclui-se que são necessários estudos adicionais, por forma a que todas as questões levantadas durante a realização do presente estudo sejam correctamente caracterizadas, e seja possível definir futuras estratégias de intervenção, em especial na área da avaliação de efectividade das medidas de minimização de risco.

Por fim, aguarda-se com expectativa a implementação ao nível dos Estados Membros e da EMA da nova legislação Europeia de Farmacovigilância^{14,15} publicada em finais de 2010. Espera-se que através da fomentação de um cada vez maior envolvimento do doente no sistema, e da disponibilização de mais informação quer a doentes, quer a profissionais de saúde, nomeadamente através da criação de um portal Europeu que disponibilizará um resumo do PGR do medicamento, assim como a lista de medicamentos sob monitorização adicional, a nova regulamentação venha marcar o início de um novo capítulo na Farmacovigilância na Europa, contribuindo para uma cada vez melhor e efectiva gestão do risco do medicamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Conference on Harmonisation's of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (ICH). Harmonised Tripartite Guideline: Pharmacovigilance Planning – E2E (2004).
2. CIOMS Working group IV. Benefit risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. CIOMS, Geneva, 1998.
3. The European Parliament and the Council of the European Union (EU). Regulation No. 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
4. Directives 2001/83/EC (on the Community code on medicinal products for Human use) and 2010/84/EU (which amends 2001/83/EC in what regards Pharmacovigilance).
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. November, 2005.
6. European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, September 2008.
7. Banerjee S, Barr B. Risk rationale - Pharma needs a culture of proactive pharmacovigilance and risk minimisation. Pharmaceutical Marketing Europe; July/August 2007; 22-23.
8. Giezen TJ, Moral F, et al. Risk Minimisation Activities to Minimise Drug-Related Risks: An Overview of Current Practice. Drug Saf 2008; 31 (10): 885-960.
9. Ministry of Health, Portuguese Government. Decree Law 176/2006 of 30th August 2006.
10. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento para Uso Humano em Meio Hospitalar. Available through URL: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/PROCESSOS_DIFERIDOS/Talidomida_Parecernet_deferir.pdf [Accessed on 24Jul2011].
11. Kathleen UHL, Edward COX, Rogan R, Zeldis JB, Hixon D, Furlong LA, Singer S, Holliman T, Beyer J and Woolever. Thalidomide Use in the US. Drug Safety (2006); 29:321-329. [Accessed on 24Jul2011].

12. GlaxoSmithKline Pregnancy Registries, Cervarix™ Pregnancy Registry for Cervarix™ Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant. Available through URL: <http://pregnancyregistry.gsk.com/Cervarix.html> [Accessed 24Jul2011]
13. Food and Drug Administration. Amendments Act of 2007 – Risk Evaluation and Minimisation Strategy (REMS).
14. The European Parliament and the Council of the European Union (EU). Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15th December 2010.
15. The European Parliament and the Council of the European Union (EU). Regulation No. 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15th December 2010.
16. Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, et al. Sthrengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2011 Mar 1; 34 (3): 187-97.
17. European Commission. Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation. Brussels: European Commission, November 2005.
18. Frau S, Font Pous M, Luppino MR, Conforti A. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety?; *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Aug; 66(8):785-90.
19. APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (Portuguese Association of Pharmaceutical Industry). *A Indústria Farmacêutica em Números (The Pharmaceutical Industry in Figures)*, 2010.
20. Callréus T. The New EU Legislation on Pharmacovigilance and Changing Models for Drug Development. *Drug Saf* 2011; 34 (6): 529-30.
21. Goldman, S. Harmonizing Safety Reporting. Available from URL: www.samedanltd.com [Accessed 15Jul2011].
22. Moseley J. Risk Management: A European Regulatory Perspective. *Drug Saf* 2004; 27 (8): 499-508.

ANEXO I – QUESTIONÁRIO

GERAL

1. Tipo de empresa

- Nacional
- Multinacional

2. Percentagem de medicamentos comercializados pela empresa e que estão sujeitos a medidas adicionais de minimização de risco (p.e., distribuição de materiais educacionais, realização de PASS, etc.)

- 0 a 25%
- 26 a 50%
- 51 a 75%
- 76 a 100%

CARACTERIZAÇÃO DAS MEDIDAS DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

3. P.f. indique qual a **principal** medida adicional de minimização de risco implementada (i.e., aquela que é aplicada à maioria dos casos em que são necessárias medidas adicionais):

- Alteração do estatuto legal (p.e. de prescrição médica obrigatória para sujeito a prescrição médica restrita)
- Controlo da dispensa a nível da Farmácia
- Distribuição de materiais educacionais
- Limitação da prescrição (p.e., em número de unidades ou volume / tamanho de embalagem)
- Programas de acesso restrito (i.e., acesso apenas a doentes que concordem com medidas de vigilância adicionais)
- Realização de estudos adicionais (p.e., PASS)
- Nenhuma das anteriores (P.f. especifique: _____)

4. Em relação especificamente à distribuição de materiais educacionais, p.f. assinale como é feita essa distribuição (p.f. assinale todas as que se apliquem):

- Distribuído em conjunto com o medicamento (anexo à embalagem)
- Envio aos profissionais de saúde alvo pelo correio ou por e-mail
- Entregue aos profissionais de saúde alvo em mãos, sem formação complementar
- Entregue aos profissionais de saúde alvo em mãos, com formação específica / complementar

5. Quando a distribuição dos materiais educacionais é feita aos profissionais de saúde alvo, acompanhada de formação complementar, a formação é ministrada por quem?

- Força de Vendas ou Marketing
- Departamento Médico
- Ambos, consoante a disponibilidade

CARACTERIZAÇÃO DA MEDIÇÃO DE EFECTIVIDADE DAS MEDIDAS

6. É efectuada alguma avaliação da efectividade da ou das medidas de minimização de risco implementadas?

- Sim, em todos os casos
- Sim, mas apenas em alguns casos (p.e. quando solicitado pelas autoridades de saúde)
- Nunca

P.f. responda às questões 7, 8 e 9 apenas se tiver respondido “sim” à questão 6.

7. Como é feita a avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco adicionais:

- Avaliação do volume de notificações de reacções adversas e/ou erros de medicação (antes e após a intervenção)
- Estudos / análise de *outcomes* baseados no doente (p.e., número de gravidezes, avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, etc.). P.f. dê exemplos: _____
- Realização de questionários aos alvos das medidas (p.e., aos profissionais de saúde aos quais foram distribuídos materiais educacionais)
- Outra (P.f. especifique _____)

8. A avaliação da efectividade das medidas é partilhada com as autoridades de saúde?

- Apenas quando solicitado pelas autoridades
- Em todos os casos, independentemente de ter sido solicitado

9. Em algum caso se concluiu que uma determinada medida não estava a ser efectiva?

- Sim
- Não

P.f. responda à questão 10, apenas se tiver respondido “sim” à questão 9:

10. Nesse caso, foram sugeridas medidas adicionais e/ou modificação das medidas já existentes?

- Sim
- Não

ANEXO II – RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO APLICADO À AMOSTRA

	1 EMP	2 MMMR	3 MMR	4 DME	5 FME	6 AEMMR	7 mAEMMR	8 pAEMMR	9 rAEMMR	10 mcAEMMR
1	Multinac	0 a 25%	3	3; 4	1	1	1	2	2	
2	Multinac	26 a 50%	3	2; 3; 4	2	3				
3	Multinac	0 a 25%	1	1; 4	3	2	3	1	2	
4	Multinac	26 a 50%	3	1; 3; 4	2	3			2	
5	Multinac	51 a 74%	3; 6	4	2	3			2	
6	Multinac	0 a 25%	3	1; 2; 4	1	2	3	1	2	
7	Multinac	0 a 25%	3	3		3			2	
8	Nacional	0 a 25%	3	3	2	3				
9	Multinac	0%								
10	Multinac	0 a 25%	1; 3; 5; 6	1; 2; 4	2	3				
11	Multinac	0%								
12	Multinac	0%								
13	Multinac	0 a 25%	1;3;5;6	2;3;4	2	2	2;3	1	2	

Legenda:

EMP - Tipo de empresa.

MMMR - Medicamentos com medidas de minimização de risco.

MMR - Medidas de minimização de risco.

DME - Distribuição de materiais educacionais.

FME - Formação sobre materiais educacionais.

AEMMR - Avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco.

mAEMMR – Modo de avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco.

pAEMMR – Partilha da avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco.

rAEMMR – Resultado da avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco.

mcAEMMR – Medidas correctivas após avaliação da efectividade das medidas de minimização de risco.