

Inovação Terapêutica, um Desafio de Farmacovigilância a Longo Prazo

Therapeutic Innovation, Long-term Pharmacovigilance Challenge

Rita Oliveira¹, Teresa Aires²

Autor Correspondente:

Maria Teresa Aires Pereira [maria.pereira@jmellosaude.pt]
Av. do Forte 3, Edifício Suécia III, Piso 2, 2790-073 Carnaxide, Portugal

RESUMO

No contexto da farmacovigilância, a existência de um sistema de vigilância constante do medicamento, pró-ativa e na fase de pós-comercialização, é fundamental para a identificação de novas reações adversas a medicamentos (RAMs) principalmente na inovação terapêutica.

Todos os medicamentos autorizados na EU são acompanhados em permanência, através dos chamados sistemas de farmacovigilância. Será sempre necessário monitorizar, controlar os efeitos dos medicamentos inovadores, especialmente quando a utilização implica períodos de tratamento prolongados, o que obriga a que a farmacovigilância seja uma tarefa a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Vigilância de Produtos Comercializados

ABSTRACT

In pharmacovigilance, the existence of a proactive and post-marketing constant monitoring system for the drug is fundamental for the identification of drug related problems, mainly in therapeutic innovation.

All medicinal products authorized in the EU are monitored permanently through so-called pharmacovigilance systems. It will always be necessary to monitor and control the effects of innovation, especially in prolonged periods of treatment, which makes pharmacovigilance a long-term task.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Product Surveillance, Postmarketing

1. Serviço de Farmácia - Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal; Farmácias Cluster Tejo, Portugal. 2. Serviços Farmacêuticos - José de Mello Saúde, Carnaxide, Portugal.

Recebido: 12/02/2017 - Aceite: 24/02/2017

INTRODUÇÃO

“Medicamento é todo o produto utilizado para modificar ou investigar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa que o utiliza. Este possui papel relevante na restauração e manutenção da saúde.” (Organização Mundial de Saúde - OMS)

“Um medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, destinada a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” (Decreto-Lei n.º 76/2006, de 30 de Agosto)

“Medicamento é todo o produto utilizado para modificar ou investigar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa que o utiliza. Este possui papel relevante na restauração e manutenção da saúde.”(OMS)

Os medicamentos são ferramentas importantes em saúde, no entanto a sua utilização deve ser feita com precaução, avaliando a relação benefício/risco e eficácia para a indicação clínica e para o doente a que se destinam.^{1,2}

O recente conhecimento do genoma humano e o maior entendimento sobre os processos biológicos subjacentes a algumas doenças permitiu, no início do século XXI, a descoberta de novas terapêuticas para fazer face a

grandes desafios como o controlo farmacológico da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana), o impacto do imatinib na leucemia mieloide crónica, a cura de doenças mortíferas como a hepatite C, etc. O desenvolvimento dos medicamentos biológicos para as doenças inflamatórias, como o etanercept (aprovado em 2000) ou o infliximab (aprovado em 1999) desencadearam um processo de mudança de paradigma na doença e na qualidade de vida dos doentes.¹⁻⁴

A investigação e desenvolvimento de um medicamento é um caminho longo e complexo que implica a submissão e coordenação dos processos por entidades reguladoras do medicamento, de âmbito nacional, como a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (INFARMED), ou europeu, a Agência Europeia do Medicamento (EMA).¹⁻⁴

Inicia-se com a pesquisa de uma nova molécula, passando em seguida para os ensaios pré-clínicos, os ensaios clínicos, terminando na submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) e subsequente avaliação e concessão de AIM.

Todo este processo é objeto de um controlo extremamente rigoroso dos métodos científicos e do cumprimento de requisitos éticos e regulamentares que está harmonizado em toda a União Europeia.

A avaliação é efetuada pela EMA, que tem o exclusivo de todos os medicamentos inovadores, cabendo ao INFARMED apenas os medicamentos genéricos.^{1,2}

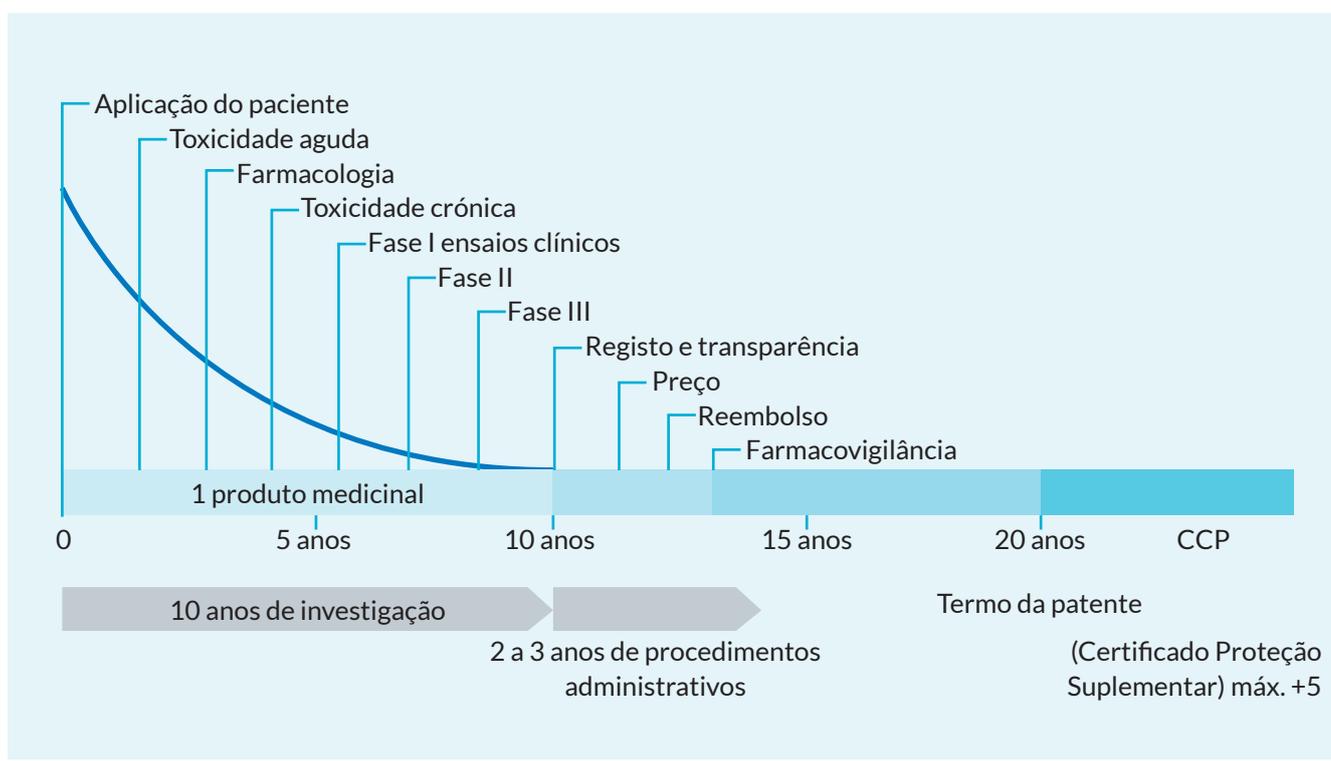


FIGURA 1. Percurso desde a descoberta da substância até ao acesso ao doente. Adaptado da Apifarma.

INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

A inovação está associada ao progresso e define-se como a introdução de qualquer novidade na forma de fazer acontecer algo, ou uma mudança, ou uma renovação, ou ainda a criação de algo novo - a descoberta.

Medicamento inovador é aquele que contém uma ou uma combinação de substâncias ativas que nunca foram autorizadas anteriormente pelas entidades reguladoras.

A inovação terapêutica é constituída por medicamentos verdadeiramente inovadores, ou seja, aqueles que vêm alterar de forma significativa o curso das doenças e que impactam de forma positiva na sobrevivência e qualidade de vida.

Uma vez que a medicamentos inovadores estão associados processos produtivos inovadores e pouco conhecidos, impõe-se a criação de mecanismos de controlo a longo prazo.

FARMACOVIGILÂNCIA

“...ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos...”. OMS

A farmacovigilância constitui um dos objetivos da fase IV de um ensaio clínico, ou seja, a fase de vida do medicamento após concessão de AIM e comercialização.

A fase IV dos ensaios clínicos tem como objetivos a otimização do uso do medicamento, a avaliação de interações medicamentosas, a deteção e definição dos efeitos secundários previamente desconhecidos, assim como os fatores de risco relacionados com o medicamento (farmacovigilância), a descrição do uso do medicamento, estudos de suporte ao *marketing* e o desenvolvimento de novas formulações.¹⁻⁴

Esta fase dos ensaios clínicos revela-se de extrema importância, uma vez que o medicamento transita do ambiente controlado do ensaio para o contexto real, uma população alargada e heterogénea.

Em 1972, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu reação adversa a medicamento como uma resposta nociva e indesejada a um fármaco que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças, ou para alteração de uma função fisiológica.¹⁻⁴

As reações adversas a medicamentos (RAM) ocorrem em cerca de 10% dos doentes hospitalizados e em 7% dos tratamentos ambulatoriais, causam morbidade e mortalidade significativas e têm um impacto importante na prática clínica e na saúde pública.

Esta definição exclui falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais (ex: overdose) e drogas de abuso.^{5,6}

A definição de RAM foi, entretanto, alterada pela Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro, que passou a definir RAM como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento”.

As RAMs dividem-se de acordo com a classificação proposta por Rawlins e Thompson, em reações do tipo A e do tipo B.

As RAMs do tipo A são reações previsíveis pelas propriedades farmacológicas ou toxicológicas do medicamento, dependentes da dose e que podem ocorrer em qualquer indivíduo quando exposto a uma dose suficiente do fármaco, embora a predisposição genética do indivíduo possa contribuir para a intensidade ou tipo da reação.

Constituem cerca de 85 a 90% de todas as RAMs e podem subdividir-se em efeitos secundários, overdose e interações medicamentosas.

As RAMs do tipo B, que constituem 10 a 15% das reações adversas a fármacos, são reações que não dependem do efeito farmacológico do medicamento e que surgem apenas em indivíduos suscetíveis.⁵⁻⁷

Podem dividir-se em intolerâncias, idiosincrasias, reações não imunológicas e reações imunológicas.

Assim, no contexto da farmacovigilância, a existência de um sistema de vigilância constante do medicamento, pró-ativa e na fase de pós-comercialização, é fundamental para a identificação de novas RAM.

FARMACOVIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Um medicamento biológico é um medicamento que contém uma substância ativa produzida ou extraída de uma fonte biológica e que necessita, para a sua caracterização e determinação de qualidade, de uma combinação de testes de natureza físico-química e biológica durante o processo produtivo e respetivo controlo.^{4,8,9}

“Medicamento biológico” é aquele que tem uma origem biotecnológica e surge a partir de proteínas derivadas de ácido desoxirribonucleico (ADN) e processos de hibridização, pelo que se denominam medicamentos biotecnológicos.

Na base da produção destes medicamentos entram condicionantes biológicas em oposição aos processos exclusivamente químicos.

O conceito de biológico abrange um vasto leque de me-

dicamentos, que inclui derivados de sangue e plasma, medicamentos derivados da biotecnologia (ex: tecnologia de ADN recombinante), todos os tipos de vacinas profiláticas e medicamentos de terapia avançada (*advanced therapy medicinal products* (ATMPs)), existindo *guidelines* específicas de farmacovigilância para cada um destes grupos definidas pela EMA.

Para medicamentos biológicos e biossimilares, a farmacovigilância é imprescindível porque são medicamentos muito sensíveis, e alterações nos métodos de produção ou impurezas podem aumentar a probabilidade de provocar uma resposta imune (imunogenicidade dos medicamentos biológicos), tornando difícil prever as reações adversas que provoca, podendo estas manifestar-se após um longo período após o tratamento.^{4,8,9}

Assim sendo, todos os medicamentos biológicos e biossimilares deveriam ter um plano de farmacovigilância e um plano de gestão de risco associado a cada tratamento, proposto à partida, aquando do pedido de introdução no mercado.

Os medicamentos biológicos podem sofrer alterações com o tempo, devido a alterações nos métodos de fabrico ou simplesmente devido a alterações ambientais ao longo do tempo.

Ao contrário dos medicamentos sintetizados quimicamente, que normalmente podem ser facilmente caracterizados e reproduzidos por diferentes fabricantes, as substâncias ativas biológicas são moléculas complexas, com processos de fabrico com muitas etapas a montante ou a jusante mas que dão forma à segurança, qualidade e perfil de eficácia.

O processo de fabrico (incluindo a escolha da linha celular, matérias-primas ou materiais de partida, processo de fermentação e purificação) é determinante na qualidade do produto final e pequenas alterações em qualquer etapa de fabrico podem afetar a qualidade do produto, e subsequentemente a sua segurança e eficácia.^{4,8,9}

Os avanços nas ciências biotecnológicas e analíticas continuarão a permitir uma maior caracterização e controlo dos biológicos, mas é esta complexidade que cria os desafios específicos para os biológicos em farmacovigilância.

A questão da avaliação da segurança a longo prazo na utilização de medicamentos biológicos poderá ter como base de apoio a existência de estudos comparativos realizados de forma isenta, com base em informação recolhida de bancos de dados nacionais e internacionais de forma a sustentar evidências complementares sobre a segurança a curto e longo prazo dos produtos biológicos.

MEDICAMENTOS DE “MONITORIZAÇÃO ADICIONAL” (▼)

A União Europeia introduziu um novo estatuto para identificar os medicamentos que necessitam de uma monitorização especial: **triângulo preto e invertido**.

O símbolo não significa menor segurança do medicamento identificado e está introduzido em toda a União Europeia (UE), trata-se de uma medida decorrente da nova legislação europeia de farmacovigilância.²⁻⁴

O objetivo deste símbolo é alertar os profissionais de saúde e os doentes para a importância da notificação de suspeitas de RAMs observadas com o medicamento, pelo facto de se tratar de um medicamento novo no mercado e/ou por haver dados limitados de segurança.

As autoridades reguladoras monitorizam de forma contínua todos os medicamentos autorizados e em especial os medicamentos sujeitos a monitorização adicional, sendo a notificação de suspeitas de RAM uma das ferramentas mais eficazes para recolher este tipo de informação.

As autoridades reguladoras analisam as notificações de RAM, conjuntamente com toda a informação disponível sobre o medicamento, para garantir que os benefícios são maiores que os riscos e, caso seja necessário, tomar as ações para otimizar o uso seguro e eficaz do medicamento.²⁻⁴

Sempre que um medicamento cumpra alguma das seguintes condições estará sujeito a monitorização adicional: contém uma substância ativa nova, autorizado na UE após 1 de janeiro de 2011; é um medicamento de origem biológica, como vacinas e derivados do plasma (sangue), autorizado na UE após 1 de janeiro de 2011; foi concedida uma autorização condicional (quando a empresa que comercializa o medicamento tem de submeter mais dados acerca do mesmo) ou quando o medicamento foi autorizado em situações excecionais (quando há motivos específicos que impedem a empresa de submeter um conjunto completo de dados); quando é solicitado à empresa que comercializa o medicamento a realização de estudos adicionais, por exemplo, para obter mais informação sobre a utilização a longo prazo do medicamento ou quando é observado em ensaios clínicos um efeito secundário raro.

Adicionalmente, outros medicamentos também podem estar sujeitos a monitorização adicional, após decisão do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA. A lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional é publicada pela Agência Europeia do Medicamento e cabe ao PRAC revê-la mensalmente.²⁻⁴

CONCLUSÃO

Todos os medicamentos autorizados na EU são acompanhados em permanência, através dos chamados sistemas de farmacovigilância.

Estes sistemas reúnem as notificações de RAMs, efeitos secundários e acontecimentos, enviados pelos profissionais de saúde, pelos consumidores e pela própria indústria e avaliam a segurança dos produtos em contínuo, tendo em vista uma maior segurança dos consumidores.

Em caso de necessidade, podem pedir a alteração dos folhetos informativos, impor restrições de utilização ou, mesmo, retirar o produto do mercado.

A monitorização da eficácia e segurança dos medicamentos é conseguida através da consulta, do estudo e do acompanhamento: dos ensaios clínicos; da informação contida no resumo das características do medicamento (RCM) e/ou folheto informativo; de estudos ou relatórios do INFARMED, EMA, *guidelines* de Sociedades Científicas Nacionais e Internacionais; estudos e acompanhamento de medicamentos sujeitos a monitorização especial (“triângulo invertido”); *therapeutic drug monitoring* (TDM) - princípios farmacocinéticos e critérios farmacodinâmicos aplicados à prática clínica; definição de indicadores/*outcomes* clínicos a monitorizar, feito pelas equipas clínicas e observância dos efeitos adversos; etc.

A segurança da utilização do medicamento é continuamente monitorizada e, periodicamente, o titular de AIM tem que submeter ao INFARMED para avaliação, Relatórios periódicos de segurança (RPS) que agregam toda a informação recolhida a partir do grupo de utilizadores.

As *guidelines* terapêuticas constituem uma excelente ponte entre a medicina baseada na evidência e a prática clínica. A adesão a essas normas pode contribuir para melhorar a qualidade dos cuidados, para reduzir variações não apropriadas na prática clínica e para melhorar a relação custo-efetividade nos cuidados de saúde.

O facto de todos estes medicamentos inovadores estarem a ser constantemente monitorizados pelas entidades reguladoras, não retira essa responsabilidade às equipas clínicas que no terreno acompanham os doentes: médicos, farmacêuticos, enfermeiros, outros profissionais de saúde.

Não é de mais reforçar a necessidade da implementação de protocolos de monitorização terapêutica individualizada, para avaliação da eficácia, efetividade e risco/benefício destes medicamentos ao longo de todo o período de tratamento, de forma a que possam alcançar os resultados em saúde a que se propuseram.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO Meeting. Geneva: WHO; 1972.
2. Portugal. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. [consultado em fev 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-G1_DL_20_2013_1ALT.pdf.
3. Jonsson B. What is an Inovative Drug. EAHP Congress, March 2014. [consultado em fev 2017]. Disponível em: <http://www.farmaactueel.nl/webcasts/extern/EAHP2014/Inleiding.htm>.
4. APIFARMA . White paper sobre Inovação Biofarmacêutica. [consultado em jan 2017]. Disponível em: http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White%20Paper_CEB_Abril2013.pdf.
5. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-16.
6. Rawlins M, Thompson J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press; 1977. p.10.
7. Aronson J. *Davidson's principles and practice of medicine*. 19 ed. Edinburgh: Elsevier Science; 2002.
8. López-Púa Y, Ruiz S, Calvo G. Medicamentos biosimilares. Un concepto europeo exportado con éxito a todo el mundo. *Bio-Pharmaceuticals*. 2013;2:14-9.
9. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. London: EMA; 2006.