

Guia de Farmacovigilância - Anvisa

ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR)

De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC N° 4, DE 10/02/09 (DOU 11/02/09): Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

e

De acordo com a INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 14, DE 27/10/09 (DOU 28/10/09): Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC n° 4, de 10/02/09.

Brasília, Agosto de 2009.

ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano Minimização de Risco (PF/PMR)

PARTE I: ASPECTOS GERAIS	4
1. INTRODUÇÃO	4
1.1 Objetivo	5
1.2 Exigência legal	5
1.3 Do desenvolvimento dos Planos	5
1.3.1 Especificações de Segurança	5
1.3.2 Plano de Farmacovigilância	6
1.3.3 Plano de Minimização de Risco	6
PARTE II: ESTRUTURA MODELO PARA CONFECÇÃO DO PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA E MINIMIZAÇÃO DE RISCO	7
Página de Rosto	7
Índice	10
A) Plano de Farmacovigilância (PFV)	10
1. Especificação de Segurança	10
1.1 Dados Não Clínicos	11
1.2 Dados Clínicos	11
1.3 Resumo	16
2. Tópicos do Plano de Farmacovigilância	17
2.1 Práticas de Farmacovigilância de Rotina	17
2.2 Plano de Ação quanto a preocupações relacionadas com a Segurança	18
2.3 Resumo do Plano de Farmacovigilância	19
2.4 Avaliação da Necessidade da elaboração do Plano de Minimização de Risco	19
B) Plano de Minimização de Risco (PMR)	20
1. Atividade de Minimização de Risco	20
2. Efetividade das atividades de Minimização de Risco	20
3. Plano de Minimização de Riscos para Preocupações de Segurança	20
III - REFERÊNCIAS	22
ANEXOS	23
ANEXO 1- MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA	23
Vigilância Passiva	23
Notificação Voluntária	23
Série de Casos	23
Notificação Intensificada	24
Vigilância Ativa	24
Instituições Sentinela	24

Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos	25
Registros	25
Estudos Observacionais Comparativos	25
Estudos transversais	25
Estudos caso-controle	26
Estudos de Coorte	26
Investigação Clínica alvo	26
Estudos Descritivos	27
História Natural da doença	27
Estudos de Utilização de Medicamentos	27
ANEXO 2 – GLOSSÁRIO DO PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA E MINIMIZAÇÃO DE RISCO	29
ANEXO 3 – ABREVIACÕES	31

Guia de Farmacovigilância - Anvisa

Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR)

Este guia está dividido em duas partes:

Parte I: Aspectos Gerais

Parte II: Estrutura para elaboração do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco.

Foram utilizadas as seguintes referências, como documentos de base para sua estruturação: ICH E2E, Vol. 9 A EMEA, Risk MAP – FDA.

PARTE I: ASPECTOS GERAIS

Um sistema de gerenciamento de risco pode ser definido como uma série de intervenções e atividades de Farmacovigilância com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções.

Os Planos de Farmacovigilância (PFV) e de Minimização de Risco (PMR) com as especificações de segurança correspondentes compõem um sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro de medicamentos (DRM). São os documentos de gerenciamento de risco por medicamento e devem ser apresentados às Autoridades Regulatórias. Caso seja necessário, esses documentos podem ser integrados, conforme previsto no Capítulo 6 da RDC N° 04/2009.

A aplicação do Plano de Farmacovigilância será requerida nas seguintes situações:

- Para todas as novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas, novas vacinas e medicamentos biotecnológicos;
- Alterações significativas no registro (ex.: ampliação de uso), a menos que a Autoridade Regulatória considere desnecessário;
- Quando um dano inesperado for identificado;
- Quando solicitado pela Autoridade Regulatória.

Caso as medidas propostas no Plano de Farmacovigilância (PFV) não sejam suficientes para lidar com os riscos identificados, potenciais ou desconhecidos, torna-se necessária a elaboração de um Plano de Minimização de Risco (PMR) complementar às ações descritas no Plano de Farmacovigilância.

1. INTRODUÇÃO

O foco principal deste guia é a preparação do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco, trazendo especificações de segurança que possam ser apresentadas, principalmente, no momento do pedido de registro, mas podendo ser utilizado, a qualquer momento, no período de comercialização.

O desenvolvimento, a implementação e a avaliação de uma sistemática de gerenciamento de risco de um medicamento fazem parte do esforço da

farmacovigilância na promoção de um equilíbrio satisfatório entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas de uso do produto.

O conhecimento relativo ao perfil de segurança de um medicamento pode ser alterado durante o tempo, devido à expansão do seu uso em termos de características dos pacientes e pelo número de pacientes expostos.

A relação entre benefício e risco de um medicamento pode ser aprimorada por meio da redução dos riscos aos pacientes pela implementação de medidas eficazes de farmacovigilância que permitam a retro-alimentação de informações provenientes de condições reais de uso pelos pacientes, de forma oportuna.

Segundo previsto no Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), o acompanhamento dos planos será realizado pela seção 1.4.7 no RPF, seguindo os prazos estabelecidos para o RPF. Caso exista uma alteração substancial dos PFV e PMR, deverá ser encaminhada uma nova versão dos planos.

Este guia descreve um método para sumarizar a identificação de riscos importantes de um novo medicamento, riscos potenciais significantes e informações críticas anteriormente desconhecidas no momento do registro, incluindo as populações que ficarão potencialmente sob risco e situações, onde o produto é susceptível de ser usado e que não foram estudadas no período pré-registro. Propõe-se, assim, uma estrutura de um Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco.

1.1 Objetivo

Este guia é considerado um documento regulatório e tem por objetivo fornecer orientações práticas para a preparação do PFV e do PMR e a elaboração das especificações de segurança correspondentes, por parte dos detentores de registro de medicamentos, em especial para os medicamentos novos, conforme descrito pela RDC nº 04, de 10 de Fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009).

1.2 Exigência legal

No Art. 11. da RDC 04/2009, está prevista a possibilidade de solicitação pela Anvisa, por ocasião do registro, ou a qualquer momento, do Plano de Farmacovigilância para as empresas farmacêuticas, com a descrição das ações de rotina ou descrição de ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos. De forma adicional, o Art. 12 descreve que também poderá ser exigido, para qualquer medicamento, um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitem de ações adicionais às de rotina.

1.3 Do desenvolvimento dos Planos

1.3.1 Especificações de Segurança

Os PFV e PMR deverão apresentar uma seção inicial denominada Especificações de Segurança. Essa seção é um sumário do perfil de segurança conhecido do produto e inclui dados de exposição de estudos clínicos e de uso pós-comercialização. Quaisquer considerações de segurança são discutidas nessa seção, já que são um risco potencial, bem como outros aspectos relacionados ao uso do produto, como mau uso, abuso e uso *off-label*. Uma consideração importante a respeito das especificações de segurança é a seção de epidemiologia que deve apresentar informações da população que provavelmente será exposta ao produto (população-alvo) e as co-morbidades relevantes dessa população.

1.3.2 Plano de Farmacovigilância

O Plano de Farmacovigilância é normalmente elaborado especificamente para um produto e detalha as medidas de farmacovigilância relacionadas aos riscos potenciais e identificados na especificação de segurança. Este plano deve descrever de maneira detalhada as atividades de farmacovigilância rotineiras (por exemplo, detecção de sinal) realizadas pelo DRM para o produto especificado.

O PFV deve documentar para cada risco identificado ou potencial, uma medida específica a ser usada para monitorar o risco, bem como coletar futuras informações, em adição aos estudos planejados com o objetivo de aumentar o conhecimento da segurança do produto. Essas medidas podem incluir atividades de rotina de farmacovigilância, como também estudos farmacoepidemiológicos, estudos clínicos e, até mesmo pré-clínicos, quando aplicáveis.

Os produtos para os quais não surjam preocupações especiais, a farmacovigilância de rotina, ver anexo 1, deve ser suficiente para o monitoramento da segurança pós-registro, sem a necessidade de medidas adicionais (por exemplo, estudos de segurança), sendo apenas necessária a apresentação de um Plano de Farmacovigilância. Entretanto, para os produtos com riscos identificados importantes, riscos potenciais significativos ou informações críticas anteriormente desconhecidas, medidas adicionais elaboradas para tratar dessas preocupações devem ser consideradas em um Plano de Minimização de Risco.

A seção sobre PMR deve fornecer uma descrição das medidas necessárias para minimizar cada risco identificado ou potencial mencionado nas especificações de segurança. Medidas específicas de minimização de risco não são necessariamente obrigatórias para um produto. No entanto, se tais medidas não são previstas ou consideradas, uma justificativa deve ser fornecida para assegurar que as medidas mencionadas no PFV são suficientes para manejar qualquer risco identificado ou potencial levantado anteriormente.

1.3.3 Plano de Minimização de Risco

O PMR tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos identificados no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações anteriormente estudadas. Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro.

Além da rotina em farmacovigilância, o PMR deve apresentar uma proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos quando existir a necessidade de avaliação de pontos críticos relacionados com a segurança do medicamento. Outros métodos poderão ser utilizados no PMR, tais como: material informativo e de educação; restrição de uso (hospitalar x ambulatorial); controle de dispensação (retenção de receita); exigência de consentimento informado; programas de acesso restrito e registro de pacientes. Os DRM deverão justificar o método proposto para a execução de seu PMR. Nesse Plano a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.

PARTE II: ESTRUTURA MODELO PARA CONFEÇÃO DO PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA E MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Descreve-se abaixo as instruções detalhadas para a elaboração de um PFV/PMR pelos detentores de registro de medicamentos.

O modelo serve como orientação para auxiliar no preenchimento do PFV/PMR, constituindo, apenas, uma orientação de preenchimento. Não deve ser redigido de maneira idêntica.

Destaca-se que a legenda adotada foi a seguinte:

- 1) Informações em *Itálico duplo sublinhado*: dados que devem ser substituídos de acordo com o preenchimento de cada Plano.

Exemplo: Na página de rosto, o dado relativo ao "*Nome e sobrenome, iniciais*" deve ser substituído pelos dados da empresa.

- 2) *Informações em Itálico: instruções ou orientações de preenchimento do campo.*

Exemplo: Na página de rosto, o campo "*Nome do medicamento: princípio ativo*" tem a seguinte orientação: "*não use nome comercial, apenas nome genérico*"

Página de Rosto

Será a primeira folha do Plano e tem como objetivo fornecer as informações para identificação da empresa, da área responsável pela Farmacovigilância, do medicamento e do período constante no documento.

As seguintes informações devem ser incluídas na Página de Rosto do documento:

1.1. Nome do medicamento: nome comercial e princípio ativo

1.2. Nome e endereço da Empresa: sede corporativa ou outra empresa responsável pela preparação do Plano

1.3. Contato da Farmacovigilância local:

- Nome do responsável pela Farmacovigilância (Conforme consta na RDC 04/2009 Art. 3)
- Cargo

- Departamento
- Endereço
- Telefone
- E-mail

1.4. Data de fechamento do banco de dados.

1.5. Data do documento: *data da conclusão da elaboração do documento.*

1.6. Número do documento: *ordem seqüencial.*

1.7. Declaração de confidencialidade: *texto informando que o documento é de uso confidencial às autoridades regulatórias e dos detentores de registro, não sendo permitida a utilização e reprodução para outros fins.*

Exemplo de Página de Rosto:

Nome do medicamento: princípio ativo
- não use nome comercial, apenas nome genérico

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA
E
PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Autor(es): Nome e sobrenome, iniciais

Tipo de documento: Plano de Gerenciamento de Risco

Data de fechamento do banco
de dados: dd/mmm/aaaa

Nº Do documento XXX

Data do documento: dd/mmm/aaaa

Declaração de Confidencialidade

Índice

- A. Plano de Farmacovigilância
 - 1. Especificação de segurança
 - 1.1 Dados não clínicos
 - 1.2 Dados clínicos
 - 1.2.1 Limitações do banco de dados em humanos
 - 1.2.2 Populações não estudadas na fase pré-registro
 - 1.2.3 Experiência no período pós-registro
 - 1.2.4 Eventos adversos
 - 1.2.5 Interações identificadas e potenciais, incluindo interações alimento-medicamentosas e interações medicamento-medicamento
 - 1.2.6 Epidemiologia
 - 1.2.7 Efeitos da classe farmacológica
 - 1.2.8 Informações adicionais
 - 1.3 Resumo
 - 2. Tópicos do Plano de Farmacovigilância
 - 2.1 Práticas de farmacovigilância de rotina
 - 2.3 Plano de ação quanto a preocupações relacionadas com segurança
 - 2.4 Resumo do Plano de Farmacovigilância
 - 2.5 Avaliação da necessidade da elaboração do plano de Minimização de Risco
- B. Plano de Minimização de Risco
 - 3.1 Atividade de minimização de risco
 - 3.2 Efetividade das atividades de minimização de risco
 - 3.3 Plano de minimização de riscos para preocupações de segurança
- 4. Referências

A) Plano de Farmacovigilância (PFV)

1. Especificação de Segurança

As questões de segurança pós-registro são preocupações fundamentais da indústria responsável pelo desenvolvimento de novos medicamentos. Desde o período inicial dos ensaios clínicos, a empresa deverá ter uma preocupação com estas questões. Ao final desse período, a empresa terá uma visão geral da segurança do medicamento, desenvolvendo um documento de base denominado Especificação de Segurança. O Plano de Farmacovigilância é uma decorrência do conhecimento obtido durante o período de desenvolvimento pré-registro, e concretizado por meio da Especificação de Segurança.

A Especificação de Segurança deve ser um resumo dos riscos importantes identificados de um medicamento, os riscos potenciais importantes e as informações críticas anteriormente desconhecidas. Também deve tratar das populações potencialmente em risco (quando o produto for provavelmente utilizado), e questões de segurança existentes que garantam uma investigação adicional para refinar o entendimento do perfil de risco-benefício durante o período pós-registro. Esta Especificação de Segurança é indicada para ajudar a indústria e os reguladores a identificar quaisquer necessidades de coleta de dados específicos e também para facilitar a elaboração do Plano de Farmacovigilância. A Especificação de Segurança será inicialmente elaborada durante a fase pré-comercialização e, no momento do pedido de registro, ela deve refletir o status das questões que foram acompanhadas durante o desenvolvimento do produto.

1.1 Dados Não Clínicos

Esta seção deve apresentar achados de segurança não observados durante os estudos clínicos ou de significância desconhecida, por exemplo:

- Toxicidade (incluindo toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, toxicidade fetal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade etc.);
- Farmacologia geral (cardiovascular, incluindo prolongamento de intervalo QT; sistema nervoso etc.);
- Interações medicamentosas;
- Outras informações ou dados relacionados à toxicidade.

Se o produto é indicado para uso em populações especiais, deve-se considerar se há necessidade de dados não clínicos específicos.

Exemplo:

Farmacologia de segurança geral: cardiovascular (incluindo prolongamento do intervalo QT), sistema nervoso, metabolismo polimórfico, etc.

Mecanismos para interação medicamentosa

Outros dados ou informações relacionados com toxicidade

Tabela 1.1 Problemas de Segurança com Informações Inadequadas/Desconhecidas

Problema de segurança (a partir de estudos não-clínicos)	Relevância para uso humano
Toxicidade de dose repetida	
Toxicidade reprodutiva	<i>Deve-se incluir um resumo dos achados importantes (incluindo resultados negativos) caso se pretenda que a droga seja usada em mulheres com potencial reprodutivo</i>
Toxicidade desenvolvimentar	
Etc.	

Fonte: XX

Especifique a necessidade de dados não-clínicos adicionais caso o produto deva ser usado em populações especiais (por exemplo, idosos, mulheres grávidas e crianças).

1.2 Dados Clínicos

1.2.1 Limitações do Banco de Dados de Segurança em Humanos

Devem ser explicitamente discutidas, limitações do banco de dados de segurança (por exemplo, relacionadas ao tamanho da população em estudo, critérios de inclusão/exclusão do estudo) bem como suas implicações, no que se refere à previsão da segurança do produto no mercado. Deve-se fazer referência específica às populações com provável exposição durante o uso indicado ou esperado do produto na prática clínica.

Exemplo:

Exemplo: Tabela 1.2.A Estudo Clínico de Exposição por Duração

Indicação		
Duração da exposição	Indivíduos	Indivíduos-tempo
Pelo menos 1 mês		
Pelo menos 3 meses		
Etc....		

Fonte: XX

Exemplo: Tabela 1.2.B Estudo Clínico de Exposição por Dose

Indicação		
Dose da exposição	Indivíduos	Indivíduos-tempo
Nível de dose 1		
Nível de dose 2		
Etc....		

Fonte: XX

Exemplo: Tabela 1.2.C Exposição Pós-Comercialização por Grupo Etário e Sexo

Indicação				
Grupo Etário	Indivíduos		Exposição (por exemplo, pacotes ou indivíduos-tempo)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Grupo etário 1				
Grupo etário 2				
Etc.				

Fonte: XX

escreva a fonte de informações no anexo do PLANO DE SEGURANÇA

1.2.2 Populações não estudadas na Fase Pré-Registro

A especificação deve apresentar quais populações não foram estudadas ou só foram estudadas em um grau limitado na fase pré-registro. As implicações relacionadas à segurança do produto no mercado devem ser explicitamente discutidas. Devem ser incluídas as seguintes populações (entre outras):

- Crianças;
- Idosos;
- Gestantes ou lactantes;
- Pacientes com co-morbidade relevante, como distúrbios hepáticos ou renais;
- Pacientes com doença de intensidade diferente daquela estudada nos estudos clínicos;
- Subpopulações com polimorfismo genético conhecido e relevante;
- Pacientes de diferentes origens raciais ou étnicas.

Exemplo: Tabela 1.2.2 Populações Não-Estudadas na Fase Pré-Autorização

Número do estudo	Número de pacientes expostos a esse produto no estudo	Faixa etária	Crítérios de exclusão para o estudo
Estudo 1			
Estudo 2			
Etc.			

Fonte: XX

1.2.3 Experiência no Período Pós-Registro

As atualizações relacionadas com a Especificação de Segurança deverão ser feitas de acordo com o padrão real de exposição, quando comparado com as previsões das recomendações do Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento - DRSM. Novas preocupações de segurança devem ser mencionadas, em particular nas populações não estudadas previamente. As ações regulatórias executadas em relação à segurança também deverão ser mencionadas.

1.2.4 Eventos Adversos

Esta seção deve listar os riscos importantes identificados e potenciais que exijam caracterização ou avaliação adicional. As informações clínicas de segurança devem ter suas referências identificadas no documento para orientar o revisor.

Exemplo: Tabela 1.2.4 Risco Identificado Importante: XX

(deve ser elaborada para cada risco identificado importante)

Item	Detalhes
Risco identificado	<u>Use os termos do MedDRA ou Who-Art.</u>
Seriedade/ resultados	<i>Se estiver disponível, tabule a distribuição (por exemplo, % de casos fatais, % de recuperados com/sem tratamento/sequelas. % de não-recuperados, % de hospitalizados, etc.).</i>
Frequência com intervalos de confiança	<i>Forneça frequência relativa e excessiva (em placebo ou comparador), como taxas de incidência e risco de incidência para populações: 1) apenas população do estudo cego e randomizado 2) todas as populações de estudo clínico (incluindo extensão aberta) 3) estudos epidemiológicos estratificados por indicação Quando houver diferenças evidentes em taxas entre populações, isso deve ser discutido.</i>
Incidência/prevalência básicas	<i>Consulte a Epidemiologia.</i>
Grupos ou fatores de risco	<i>Descreva os dados de uso, dose, tempo e suscetibilidade ou outros fatores, quando forem disponíveis. Pode-se fornecer uma função de risco cumulativa (curvas de tempo até o evento).</i>

Mecanismos potenciais	
Evitabilidade	<i>Forneça dados sobre previsibilidade ou evitabilidade do evento adverso.</i>
Impacto potencial de saúde pública do problema de segurança	<i>Descreva ou enumere, se possível, usando, por exemplo, números exigidos para o dano e/ou número esperado de pacientes afetados, hospitalizações ou fatalidades na população prevista de usuários.</i>
Ação regulatória empreendida	<i>Inclua país e tipo de ação. Por exemplo, houve alguma requisição de uma Autoridade de Saúde para esse risco ser acrescentado no rótulo? Há algum aviso de caixa preta devido a esse risco?</i>
Fonte de evidências	<i>Identifique e referencie cruzadamente com dados de apoio no dossiê ou dados de anexo ou estudos clínicos pós-comercialização, estudos de segurança, estudos farmacoepidemiológicos, RPF, outros relatórios de segurança, etc. Deve ser fornecido por autor.</i>

1.2.5 Interações Identificadas e Potenciais, Incluindo Interações Alimento-Medicamento e Interações Medicamento-Medicamento.

As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas identificadas e potenciais devem ser discutidas. Para cada uma, a evidência que apóia a interação e o possível mecanismo devem ser resumidos. Os riscos potenciais à saúde devem ser discutidos para as diferentes indicações e populações.

As seguintes informações devem ser fornecidas para cada interação. Repita a tabela conforme exigido para interações adicionais.

Exemplo: Tabela 1.2.5 Interações Identificadas e Potenciais

Substância interagente	Detalhes
Efeito da interação (incluindo termos do <u>MedDRA/WhoArt</u> se for apropriado)	<i>Proporcione a descrição médica do efeito da interação (por exemplo, neuropatia periférica)</i>
Mecanismo possível	
Risco de saúde potencial	
Discussão	

Fonte: XX

1.2.6 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos das doenças cobertas pelas indicações do medicamento devem ser apresentados. Devem incluir a incidência, prevalência, mortalidade e comorbidade relevantes, e levar em consideração, sempre que possível, a estratificação por idade, sexo e raça/etnia. As diferenças na epidemiologia em regiões geográficas distintas devem ser apresentadas, quando disponíveis.

Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco - PFV/PMR

De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC Nº 4, de 10/02/09 (DOU 11/02/09) e INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 14, de 27/10/09 (DOU 28/10/09)

Exemplo: Tabela 1.2.6.A Epidemiologia da População-Alvo

Indicação/ população-alvo	
Incidência da indicação-alvo	<i>Observe se é conhecida uma variação específica interpaises</i>
Prevalência de indicação-alvo	
Mortalidade na indicação-alvo	
Risco de saúde potencial	<i>Observe se é conhecida uma variação específica interpaises</i>
Discussão	<i>Forneça a distribuição de idade-sexo</i>

Fonte: XX

Exemplo: Tabela 1.2.6.B Co-morbidade da População-Alvo, por Indicação

	Incidência	Prevalência	Mortalidade	Principais medicações coprescritas
Indicação 1				
<Co-morbidade 1> na população-alvo				
<Co-morbidade 2> na população-alvo				
Etc ...				

Fonte: XX

1.2.7 Efeitos da Classe Farmacológica

A Especificação de Segurança deve identificar os riscos considerados comuns à classe farmacológica.

Exemplo: Tabela 1.2.7 Efeitos da Classe Farmacológica

Risco	Frequência do evento adverso a um medicamento em estudos clínicos	Frequência observada com outros produtos na mesma classe farmacológica (fonte de dados/material de referência)	Comentário
Risco 1		<i><u>Exemplo:</u> <u>Produto A, 35%</u> <u>Produto B, 5%</u> <u>Produto C, 0,5%</u> <u>Fonte: Vervloet D,</u> <u>Durham S, 1998</u></i>	
Etc...			

1.2.8 Informações Adicionais

Outras informações relacionadas com questões potenciais de segurança poderão compor a Especificação de Segurança, tais como:

- superdose;
- transmissão por agentes infecciosos;
- uso indevido;
- uso não aprovado (*off-label*);
- uso não aprovado para população pediátrica.

1.3 Resumo

Ao final da Especificação de Segurança, deve ser fornecido um resumo de:

- Riscos identificados importantes;
- Riscos potenciais importantes;
- Informações importantes anteriormente desconhecidas.

Recomenda-se que os detentores de registro resumam individualmente as questões específicas de segurança em andamento no plano, incluindo tanto dados não clínicos quanto clínicos pertinentes.

Exemplo: Tabela 1.3 Problemas de Segurança em Andamento

Riscos identificados importantes	<u>Liste aqui</u>
Riscos potenciais importantes	<u>Liste aqui</u>
Informações críticas anteriormente desconhecidas	<u>Liste aqui</u>

2. Tópicos do Plano de Farmacovigilância

Esta seção tem como objetivo orientar a elaboração de um plano de farmacovigilância.

2.1 Práticas de Farmacovigilância de Rotina

A farmacovigilância de rotina deve ser conduzida para todos os medicamentos, não importando se medidas adicionais são ou não apropriadas como parte de um Plano de Farmacovigilância. Esta farmacovigilância de rotina deve incluir:

- Sistemas e processos que garantam que as informações a respeito de todas as reações adversas suspeitas relatadas aos funcionários da empresa sejam coletadas e listadas de forma acessível;
- A preparação dos relatórios para as autoridades regulatórias;
- Relatos imediatos de reação adversa a medicamentos;
- Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF).
- Monitoramento contínuo do perfil de segurança dos produtos registrados, incluindo detecção de sinal, avaliação da segurança, atualização de bula e comunicação com a autoridade regulatória;
- Outras exigências regulatórias.

Exemplo:

Use o texto fornecido abaixo, como sugestão, e adapte-o à realidade de sua empresa.

A lista seguinte apresenta exemplos de ferramentas da “Nome da Empresa” para realizar atividades rotineiras de farmacovigilância:

- Um banco de dados eletrônico global validado para retenção permanente e recuperação de todos os relatos espontâneos (SRs) de eventos adversos e todos os eventos adversos graves (SAEs) de estudos clínicos fases 1-4 e estudos pós-comercialização (por exemplo, registros, estudos de segurança).
- Uma ferramenta de pesquisa de dados e um gerador de hipóteses validados para identificar sinais de segurança potenciais baseados em critérios e metodologias pré-definidos.
- Um sistema eletrônico global validado para manter e proporcionar acesso aos Procedimentos Operacionais Padrão de farmacovigilância.
- Etc ...

A lista seguinte apresenta exemplos de atividades da “Nome da Empresa” para realizar a farmacovigilância rotineira:

- Revisão diária de casos únicos de SRs e SAEs sérios/não-listados avaliados como sérios/esperados/relacionados.
- Revisão semanal de listagens para todas as outras categorias de SE/SAE.
- Preparação de relatórios para autoridades de saúde, incluindo Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Relatórios de Segurança Anuais e resumos de segurança equivalentes exigidos pelas autoridades de saúde individuais.
- Monitoramento próximo dos riscos potenciais e identificados importantes no RPF para caracterizar adicionalmente o risco (análise de frequência, gravidade, especificidade ou detecção de fatores de risco).
- Monitoramento contínuo e gerenciamento do perfil de segurança de produtos investigacionais e comercializados, incluindo detecção de sinais.

avaliação de riscos de segurança, atualizações de rotulagem, avaliação da necessidade para medidas de minimização de riscos e comunicação com autoridades de saúde, conforme apropriado.

- Etc...

2.2 Plano de Ação quanto a preocupações relacionadas com a Segurança

O Plano para cada preocupação de segurança importante deve ser apresentado e justificado de acordo com a estrutura a seguir:

- Preocupações de segurança;
- Medidas propostas;
- Objetivo das medidas propostas;
- Justificativa para as medidas propostas;
- Monitoramento, pelo DRM, quanto à preocupação de segurança e as medidas propostas;
- Marcos para avaliação e relato;

Exemplo: Tabela 2.2 Plano de Ação Detalhado para Problemas de Segurança

Problema de Segurança 1	Detalhes
Ação(ões) proposta(s)	<p><i>Farmacovigilância rotineira, incluindo análise cumulativa em RPF.</i></p> <p><i>Liste as ações adicionais propostas, usando terminologia clara e precisa. Se você estiver propondo acompanhamento direcionado de determinados casos, especifique:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>casos pós-comercialização e/ou de estudo clínico,</i> • <i>apenas casos sérios ou todos os casos,</i> • <i>apenas casos não-listados ou todos os casos.</i> <p><i>Considere como você implementará essas atividades.</i></p> <p><i>Quem realizará qual ação e como isso será feito?</i></p>
Objetivo da(s) ação(ões) proposta(s)	<p><i>Descreva o objetivo de cada ação, por exemplo, um acompanhamento direcionado voltado para identificar e/ou caracterizar o seguinte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Características clínicas dos eventos (padrão de anormalidades laboratoriais, gravidade, resultados, novos tipos de eventos raros, porém sérios)</i> • <i>Tipos de pacientes em risco (fatores demográficos)</i> • <i>Fatores de risco (fatores dentro do histórico médico)</i> • <i>Características de exposição (dose, duração, co-medicações)</i> <p><i>Mostre o texto a ser modificado, se for exigido: a farmacovigilância rotineira objetiva monitorar de maneira próxima, avaliar e caracterizar adicionalmente os sintomas desse risco.</i></p>

Fundamento da(s) ação(ões) proposta(s)	<i>Mencione por que a “Nome da Empresa” acredita que as ações propostas são apropriadas.</i>
Detalhe medidas adicionais que podem ser adotadas com base nos resultados dessa ação e nos critérios de decisão para iniciar tais medidas	<i>Descreva as possíveis consequências dos resultados do estudo, se for aplicável Amostre o texto a ser modificado, se for necessário: Caso surjam novos dados de segurança, fornecendo evidências de aumento de gravidade, especificidade ou frequência de risco, à Autoridade regulatória, Plano de Farmacovigilância/Minimização de Riscos será revisado e atualizado. Além disso, a seção Reações Adversas do DRSM e a Brochura do Investigador serão atualizadas e comunicadas. Caso novas informações levem a uma alteração no equilíbrio de riscos e benefícios dessa droga, as Autoridades de Saúde serão notificadas imediatamente.</i>
Marcos para avaliação e relatório para a Autoridade Regulatória, incluindo justificativa para escolha de marcos	<i>Mencione quando você avaliará a efetividade das atividades e relatará os resultados à Autoridade Regulatória. Justifique a escolha dos cronogramas. Amostre o texto a ser modificado, se for necessário: Enviem-se RPFs às Autoridades de Saúde de acordo com as exigências locais de periodicidade. Para estudos conforme declarado na tabela de resumo 5-2.</i>
Código do estudo e títulos de protocolos (anexe os protocolos de estudo completos e forneça referência cruzada com a localização no Anexo 5)	<i>Escreva aqui</i>

2.3 Resumo do Plano de Farmacovigilância

Ao final dessa seção, deverá existir um resumo do PFV apresentado.

Na tabela abaixo, apresente uma lista de ações a serem concluídas (em andamento e planejadas) com marcos e cronogramas.

Exemplo: Tabela 2.3 Ações Notáveis e Marcos

Ações	Marcos	Marcos/data	Status do estudo
Ação 1			
Ação 2			

2.4 Avaliação da Necessidade da elaboração do Plano de Minimização de Risco

Esta seção deverá conter uma discussão sobre a necessidade ou não de um PMR, adicional ao PFV, sobre as preocupações de segurança.

Uma revisão sobre questões potenciais ou reais, relativas a erros de medicação, superdose, uso pediátrico, uso *off-label*, transmissão de agentes infecciosos, uso indevido, entre outros, deverá ser abordada.

B) Plano de Minimização de Risco (PMR)

Com o Plano de Farmacovigilância estabelecido, deve-se avaliar a necessidade ou não de um Plano de Minimização de Risco.

O Plano de Minimização de Risco (PMR) deve ser desenvolvido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância em situações de segurança que necessitem de ações adicionais. Nesse plano, a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.

O PMR a que se refere este artigo tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro.

1. Atividade de Minimização de Risco

As atividades de Minimização de Risco podem compreender ações que visam o fornecimento de informações sobre o produto e ações relacionadas ao controle do uso do medicamento.

2. Efetividade das atividades de Minimização de Risco

Para todo plano de minimização de risco devem ser desenvolvidas metodologias para avaliação da efetividade das atividades propostas. Os indicadores de efetividade estão relacionados às ações tomadas, portanto, serão específicos para cada plano.

3. Plano de Minimização de Riscos para Preocupações de Segurança

O plano de minimização de riscos detalha as atividades propostas para reduzir os riscos associados com preocupações de segurança individuais. Quando se escreve um plano, devem-se listar as preocupações de segurança, discutidas na Especificação de Segurança e propor medidas adicionais de minimização de riscos. No caso de cada atividade adicional proposta de minimização de riscos, descrever também, em detalhes, como será medida sua efetividade na redução de riscos.

As atividades de minimização de riscos devem ter objetivos definidos, que resultem em processos ou comportamentos específicos. Uma preocupação de segurança

individual pode ter mais de uma ação de minimização de riscos ligada a um objetivo.

Exemplos de ações:

- Carta para o profissional de saúde;
- Registro do paciente e distribuição restrita;
- Um plano para um teratôgeno conhecido poderia ter o objetivo de evitar gravidez durante o uso do medicamento. Uma atividade de minimização de riscos pode enfatizar a necessidade de contracepção efetiva na rotulagem, bulas e materiais educacionais, com uma recomendação de que os pacientes devem apresentar um teste de gravidez negativo antes de cada prescrição;
- Materiais educacionais para pacientes com informações sobre os riscos do medicamento;
- Limitar os tamanhos de embalagem ao suprimento de medicamentos para um mês de tratamento.

Exemplo: Tabela 3 Plano de Minimização de Riscos para Problema de Segurança

Item	Detalhes
Atividades rotineiras de minimização de riscos (ou seja, informações do produto, rotulagem e embalagem)	<u>Forneça uma descrição curta do que será colocado no DRSM, rotulagem, etc. para minimizar riscos (por exemplo, advertência na Seção DRSM de que "deve-se ter cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca, etc.")</u>
Atividade adicional de minimização de riscos 1 (por exemplo, material educacional ou programas de treinamento para prescritores, farmacêuticos e pacientes, programas de acesso restrito)	<u>Escreva aqui o nome da atividade</u>
Objetivo das atividades propostas	<u>Escreva aqui</u>
Fundamento para as atividades propostas	<u>Escreva aqui</u>
Ação proposta	<u>Escreva aqui</u>
Critérios a serem usados para verificar o sucesso das atividades de minimização propostas (monitoramento)	<u>Descreva os planos para monitorar periodicamente a efetividade da atividade e identificar atividades com mau desempenho ou inefetivas tão logo quanto possível após a implementação</u> <u>Escreva aqui</u>
Período de revisão proposto	<u>Escreva aqui</u>
Etc ...	<u>Escreva aqui o nome da atividade</u>

III - REFERÊNCIAS

1. **EMA** – Volume 9A of The Rules governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Set 2008.
2. **PHARMACOVIGILANCE PLANNING E2E**. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. 2005, 29 p. (acessado em 17/05/2009 em <http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@ ID=1195&@ MODE=GLB>)
3. **FDA's Guidance on Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiological Assessment** – Risk Minimization Action Plan (Risk MAP) – FDA, May 2005.
4. **Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches**. Report of CIOMS Working Group V. 2001.
5. **PHARMACOVIGILANCE**, 2 ed. Editores **RONALD D. MANN e ELIZABETH B. ANDREWS**. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, 2007. 688 p.
6. **Good Pharmacovigilance Practice Guide**. London: Pharmaceutical Press, 2009. 211 p.

ANEXOS

ANEXO 1- Métodos em Farmacovigilância

Vigilância Passiva

Notificação Voluntária

Notificação voluntária é toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância.

A notificação voluntária pode trazer informações sobre risco relativo a grupos, fatores e questões clínicas relacionadas com o conhecimento das reações adversas graves. Potencialmente, pode “cobrir” toda a população usuária de medicamentos, todos os medicamentos comercializados, pacientes ambulatoriais e hospitalares, ter a possibilidade de análise pelo paciente. É considerado um método não intervencionista como gerador de hipóteses de sinais e de baixo custo. É o método preferível para se iniciar um sistema de farmacovigilância, independente se for local, regional, nacional ou internacional.

Entretanto, existem limitações na análise dos dados das notificações voluntárias, principalmente na comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados. Uma das maiores limitações é decorrente da subnotificação, acompanhada da dificuldade para detectar reações retardadas; número de pacientes expostos desconhecido; apresentação de vieses e o fato de não testar hipóteses de relacionamento causal.

Além disso, o método de notificação voluntária apresenta taxas de notificação variáveis ao longo do tempo em virtude de fatores como a gravidade da reação, o tempo de comercialização do medicamento, apelos promocionais, desenvolvimento e promoção do sistema de notificação e a publicidade de uma reação específica.

As notificações apenas representam taxas de notificação e não incidências das reações adversas.

Apesar das grandes limitações, a notificação voluntária é de fácil implementação e é um dos métodos mais tradicionais da farmacovigilância.

Algumas técnicas vêm sendo desenvolvidas, para analisar os dados provenientes das notificações voluntárias como, por exemplo, as séries de casos.

Série de Casos

As séries de casos são bastante úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa.

Existem certas reações adversas que são, sabidamente, associadas ao uso de medicamentos, tais como a anafilaxia, a anemia aplástica, a necrólise epidérmica tóxica e a Síndrome de Stevens-Johnson (podem ser denominadas reações de especial interesse). Assim, quando notificações de suspeitas de reações adversas são encaminhadas a um serviço de farmacovigilância, deve ser realizado um levantamento de casos já notificados no banco de dados e avaliação das características mais comuns e, ainda, acompanhar o desfecho do caso, por meio de monitorização (*follow-up*). Deve ser realizada uma série de casos utilizando, por exemplo, uma ordenação por subconjuntos chave, tais como: origem (Instituição/Estado); indicação do uso do medicamento (CID 10); Reação adversa; Fabricante/apresentações farmacêuticas; lotes de fabricação; doses (baixa, média,

alta); duração do tratamento/uso do medicamento suspeito; Período de ocorrência da reação (semanas epidemiológicas ou meses do ano); Faixa etária dos pacientes; outras características pertinentes aos casos.

Na realização da série de casos, devem-se ter os seguintes critérios em mente: excluir as notificações duplicadas (ou seja, as notificações sobre uma mesma reação, com o mesmo medicamento de um dado paciente, em um mesmo período de tempo); se existir a causalidade aplicada em todos os casos, excluir as notificações cuja causalidade da reação em questão não esteja relacionada com o medicamento; ordenar em subconjuntos chaves, conforme descrito acima; verificar a descrição da literatura quanto à relação Medicamento – RAM quanto às questões de frequência de aparecimento, existência do envolvimento de apenas uma marca, dose, faixa etária ou outras especificidades; verificar a necessidade de coleta de mais notificação e consulta aos fabricantes, observando se foram notificados o par Medicamento – RAM no período retrospectivo de um ano; verificar a possibilidade de variações ao longo de diferentes períodos.

Notificação Intensificada

Consiste na utilização de métodos que estimulem e facilitem a notificação pelos profissionais de saúde em situações específicas. Alguns desses métodos podem incluir notificações *on-line* em sistemas específicos. Embora esses métodos possam oferecer aumento no número de notificações, eles não estão livres de limitações próprias do método passivo de vigilância, especialmente relacionado com os vieses de seleção e aferição.

Vigilância Ativa

É um método que busca determinar, precisamente, o número de suspeitas de reações adversas, por meio de um processo contínuo e pré-organizado. Um exemplo da vigilância ativa é a monitorização de pacientes tratados com um determinado medicamento, por meio de um programa de gerenciamento de risco. Pacientes que recebem esse medicamento via prescrição médica podem responder a um simples formulário e dar permissão para um contato posterior.

Em geral, esse procedimento é mais viável de ser executado por um processo de vigilância ativa do que passiva. Esse método também permite executar uma vigilância, não somente por meio de um medicamento de interesse, mas também, por reações adversas ou subgrupos da população (i.e, mulheres grávidas, neonatos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática etc) que poderão fazer parte de um programa de monitorização.

Instituições Sentinela

Uma vigilância ativa pode ser realizada por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos, em uma amostragem da rede sentinela, para garantir uma completa e adequada coleta de dados sobre uma reação adversa de interesse. As instituições selecionadas podem prover informações, tais como, dados de um subgrupo de pacientes, que não está disponível pelo sistema de vigilância passiva. Além disso, informações sobre o uso do medicamento, como o potencial de abuso, por exemplo, pode ser um alvo de avaliação. Porém, existem limitações, como o processo de execução da coleta de informações, seleção das instituições sentinela, poucos pacientes na amostragem e aumento de custo. Esse método é mais eficiente para medicamentos utilizados em hospitais, atenção domiciliar, centros de hemodiálise etc, considerando o uso com grande frequência de medicamentos específicos que podem disponibilizar uma infra-estrutura dedicada

à notificação. É possível utilizar a detecção automática de valores anormais de laboratório clínico de instituições selecionadas, fornecendo um eficiente sistema de vigilância ativa. A monitorização intensiva por instituições sentinela pode ser também útil para identificação de risco entre os pacientes que recebem medicamentos órfãos, entre outros exemplos.

Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos

É um método de farmacovigilância ativa onde os pacientes são identificados por meio de dados provenientes de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde. Um questionário de monitorização pode ser encaminhado a cada médico prescritor ou paciente, em intervalos específicos, para se obter informações como: dados demográficos do paciente; indicação para o tratamento; duração da terapia (incluindo datas de início); dose, eventos clínicos; razões para a descontinuação. Existem limitações, como a baixa taxa de retorno dos questionários e a ampla natureza dos dados coletados que pode obscurecer importantes sinais. Além disso, a manutenção da confidencialidade do paciente pode ser uma preocupação. A principal vantagem é a possibilidade de se obter um grande número de dados provenientes de médicos e pacientes. Tanto o Reino Unido, Nova Zelândia e Japão^(27; 55) vêm utilizando esse método para gerar hipóteses sob a denominação de PEM (*Prescription Event Monitoring*). Uma outra designação do PEM é a supervisão de acontecimentos ligados à prescrição.

Registros

Um registro é uma lista de pacientes que apresentam uma mesma característica. Essa característica pode ser uma doença (registro de doença) ou um registro de exposição específica (medicamento). Ambos os tipos de registro, que somente se diferenciam pelo tipo de dados do paciente de interesse, permitem coletar informações usando questionários padronizados em um modelo prospectivo. Esse método é comumente denominado em inglês de "*Record-Linkage*". Estes registros podem ser úteis para a realização de estudos do tipo caso-controle, coorte e qualquer outro método epidemiológico. Podem ajudar a coletar dados sobre a exposição aos medicamentos e outros fatores associados com a condição clínica dos pacientes. Esta abordagem pode ser útil para amplificação de um sinal, particularmente, para os desfechos raros. É um método rápido, muitas vezes de baixo custo, mas possui a desvantagem de poder apresentar dados incorretos.

Estudos Observacionais Comparativos

São métodos clássicos na epidemiologia e representam um componente chave na avaliação de uma suspeita de reação adversa. Abaixo, estão descritos, sucintamente, os principais tipos.

Estudos transversais

Nessa modalidade de investigação "causa" e "efeito" são detectados simultaneamente, e os dados de uma população de pacientes são coletados em um mesmo ponto no tempo (ou intervalo de tempo), independentemente da exposição ou estado da doença. A principal desvantagem do estudo transversal é que a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada. Esses estudos são melhor utilizados para examinar a prevalência de uma

doença, em um dado tempo, ou examinar tendências quando dados de uma série temporal são coletados. Esses estudos podem também ser usados para examinar a associação entre a exposição e desfechos em análises ecológicas, onde a unidade de observação é um conjunto de indivíduos. A melhor aplicação dos estudos transversais ocorre quando a exposição não se altera ao longo do tempo.

Estudos caso-controle

No estudo caso-controle são identificados os casos de uma doença (ou reação adversa) e os controles ou pacientes sem a doença ou reação de interesse. Os indivíduos são selecionados de fontes de população em que surgiram os casos. Os controles devem ser selecionados de uma forma que a prevalência da exposição entre eles represente a prevalência da exposição na população fonte. O estado de exposição dos dois grupos é então comparado usando o *odds ratio* (OR), que é uma estimativa do risco relativo (RR) de uma doença nos dois grupos. Pode-se usar um banco de dados já existente ou coletar dados, especificamente, para o propósito do estudo. Se existir a necessidade de buscar informações sobre segurança em populações especiais, os casos e controles podem ser estratificados de acordo com a população de interesse (mulheres grávidas, neonatos, idosos ou quaisquer condições clínicas específicas). Para as reações adversas raras, grandes bancos de dados populacionais podem úteis e eficientes. Os estudos de caso-controle são úteis para investigar quando existe uma associação entre um medicamento (ou medicamentos) e uma reação adversa rara, bem como para identificar fatores de risco para uma dada reação adversa. Se todos os casos de interesse (ou uma fração dos casos bem definida) na área de captação forem coletados e a fração dos controles de uma fonte de população for bem conhecida, é possível calcular a taxa de incidência.

Estudos de Coorte

Em um estudo de Coorte, uma população sob o risco de uma doença ou uma reação adversa é acompanhada, ao longo do tempo, buscando identificar a doença ou a reação. A informação do estado da exposição é conhecida por meio de uma monitorização no período para cada paciente. Um paciente pode ser exposto a um medicamento em um dado período de tempo, durante a monitorização, mas não exposto em outro período no tempo. Desde que a população exposta durante a monitorização seja conhecida, as taxas de incidências podem ser calculadas. Os estudos de coorte são úteis quando existe a necessidade de conhecer as taxas de incidência de uma reação adversa. Entretanto, é difícil recrutar um número suficiente de pacientes expostos a um dado medicamento ou um estudo, quando o desfecho é raro. Da mesma forma que os estudos de caso-controle, os estudos de coorte podem ser realizados pela seleção de informações provenientes de grandes bancos de dados ou por meio de coleta específica para o estudo. Além disso, os estudos de coorte podem ser usados para examinar questões de segurança em populações especiais (mulheres grávidas, neonatos, idosos).

Investigação Clínica alvo

Quando riscos significantes são identificados por um ensaio clínico pré-registro, a realização de estudos clínicos adicionais pode ser necessária para avaliar o mecanismo de ação de reações adversas. Em alguns exemplos, estudos de farmacodinâmica e farmacocinética podem ser conduzidos para determinar se uma informação sobre uma dose em particular pode promover um aumento do risco de

reações adversas aos pacientes. Testes embasados em genética (farmacogenética) podem, também, trazer indícios sobre que grupos de pacientes apresentam maior risco de desenvolverem reações adversas. Além disso, por meio do conhecimento das propriedades farmacológicas e do uso esperado na prática geral, estudos específicos conduzidos para investigar o potencial de interações fármaco-fármaco ou alimento-fármaco podem ser utilizados. Esses estudos podem incluir populações para estudos farmacocinéticos e de monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos em pacientes e em voluntários sadios.

Esses estudos podem ser utilizados para determinar e quantificar a magnitude do risco ou do benefício em subpopulações especiais, que não foram adequadamente avaliadas no período de ensaios clínicos pré-registro. Uma limitação desse método é que as medidas de desfecho podem ser muito simplificadas, o que pode levar a um impacto na qualidade e na utilidade definitiva do ensaio. Além disso, grandes ensaios clínicos demandam recursos intensivos. Essa abordagem vem aproximando, nas agências regulatórias de medicamento, os trabalhos desenvolvidos nas áreas de farmacovigilância e pesquisa clínica.

Estudos Descritivos

Os estudos descritivos são um componente importante para a farmacovigilância, embora não sirvam para a detecção ou verificação de associação entre uma reação adversa com um dado medicamento. Esses estudos são, primariamente, usados para obter a taxa de base de um desfecho ou estabelecer a prevalência do uso dos medicamentos em uma população específica.

História Natural da doença

A epidemiologia, originalmente, tem como foco a história natural da doença, incluindo as características de pacientes e a distribuição da doença em populações selecionadas, bem como a estimação da incidência ou prevalência de desfechos potenciais de interesse. Esses desfechos de interesse são incorporados na descrição de um padrão de tratamento de doenças ou reação adversa. Esses estudos examinam aspectos específicos de uma reação adversa, bem como a taxa de incidência de base ou os fatores de risco para uma reação adversa específica. Um estudo epidemiológico pode ser conduzido, por exemplo, usando os registros de doenças para conhecer a frequência que uma reação de interesse que pode ocorrer em um subgrupo específico, bem como as doenças concomitantes. Uma das medidas de avaliação é o cálculo do Risco Atribuível a um dado desfecho, que busca identificar se existe uma taxa de risco adicional entre os expostos (um RAM de interesse), comparados com os não expostos, utilizando, para isso, a determinação de uma taxa de base na população, para o dado desfecho.

Estudos de Utilização de Medicamentos

Os estudos de utilização de medicamentos descrevem como um medicamento é comercializado, prescrito e usado, e, ainda, como esses fatores influenciam nos desfechos clínicos, sociais e econômicos. Esses estudos fornecem dados de uma população específica e podem ser usados para determinar se um produto está sendo usado nessas populações. Os estudos de utilização de medicamentos também podem ser utilizados para fornecer dados de denominador para cálculo de taxas relacionadas com as reações adversas a medicamentos.

Geralmente, são utilizados os métodos da Dose Diária (DD) e da Dose Diária Definida (DDD). Outra utilidade dos estudos de utilização de medicamentos é na descrição dos efeitos de uma medida regulatória e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Os estudos de utilização de medicamentos podem auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante desses estudos pode incluir a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento.

ANEXO 2 – GLOSSÁRIO DO PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA E MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Alteração Significativa da Indicação: Quando a população-alvo difere da autorizada anteriormente. Isso inclui (mas não se limita a) uma nova área de doença, um novo grupo etário (por exemplo, indicação pediátrica).

Atividade de Minimização de Riscos Adicional: Uma atividade de minimização de riscos não-rotineira que é estabelecida para reduzir a probabilidade de um evento adverso ocorrer ou minimizar sua gravidade, caso ocorra. Treinamento sobre a administração de um medicamento ou material educacional adicional constituem exemplos.

Atividades de Minimização de Riscos Rotineiras: Atividades desenvolvidas para avisar e informar sobre um evento adverso, com o objetivo de reduzir a probabilidade de sua ocorrência. Diferentes métodos poderão ser aplicados.

Farmacovigilância Rotineira: Atividades para todos os medicamentos dos detentores de registro e que fazem parte do Plano de Farmacovigilância. Não se incluem aqui as ações adicionais para um medicamento em especial. As atividades de farmacovigilância rotineira devem incluir, entre outros:

- Sistemas e processos que garantam que todos os eventos adversos sejam coletados e notificados por parte dos empregados das empresas farmacêuticas;
- Preparação regular de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e submissão de eventos adversos às Autoridades Sanitárias;
- Monitorização contínua do perfil de segurança dos medicamentos aprovados, incluindo detecção de sinal, sua avaliação, atualização de bulas e atualização de informações regulatórias.

Informações Críticas Anteriormente Desconhecidas: informações sobre a segurança de um medicamento que não estão disponíveis no momento do registro e que representam uma limitação dos dados de segurança.

Minimização de Riscos: Conjunto de atividades usadas para reduzir a probabilidade de uma reação adversa ocorrer ou de sua gravidade caso ocorra.

População-Alvo: Pacientes que podem ser tratados pelo medicamento, de acordo com a(s) indicação(ões) e contra-indicação(ões) previstas em bula.

Preocupação de Segurança: Um risco identificado, risco potencial importante ou informações críticas anteriormente desconhecidas que poderiam impactar no equilíbrio benefício/risco do produto ou ter implicações para a saúde pública

Risco Identificado: uma ocorrência desfavorável para a qual há evidências adequadas de uma associação com o medicamento. Os exemplos de riscos identificados incluem:

- Uma reação adversa demonstrada adequadamente em estudos não-clínicos e confirmada por dados clínicos;
- Uma reação adversa observada em estudos clínicos bem desenvolvidos ou em estudos epidemiológicos para os quais a magnitude da diferença do

medicamento teste em relação ao grupo comparador (placebo, substância ativa ou grupo não-exposto) sugere uma relação causal;

- Uma reação adversa sugerida por muitos relatos espontâneos bem documentados em que a causalidade é fortemente sustentada pela relação temporal e pela plausibilidade biológica, tais como reações anafiláticas ou reações no local de aplicação.

Risco Potencial: ocorrência desfavorável em que há uma suspeita de associação do risco com um medicamento de interesse. Entretanto, essa associação ainda não foi confirmada. Os exemplos de riscos potenciais incluem:

- Problemas de segurança não-clínicos que não foram observados ou resolvidos em estudos clínicos;
- Eventos adversos observados em estudos clínicos ou epidemiológicos para os quais a magnitude da diferença, em comparação com o grupo comparador (placebo ou substância ativa ou grupo não-exposto), no parâmetro de interesse levanta suspeita, mas não suficientemente forte para sugerir uma relação causal.
- Um sinal que surge a partir de um sistema de notificação voluntária de eventos adversos.
- Um evento associado com outros produtos da mesma classe ou que se espera ocorrer devido às propriedades do medicamento.

Sistema de Gerenciamento de Riscos: conjunto de atividades e intervenções planejadas de farmacovigilância para identificar, caracterizar, evitar ou minimizar riscos relativos ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções.

ANEXO 3 – ABREVIações

DRM: Detentor do Registro do medicamento

DRSM: Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento

PFV: Planos de Farmacovigilância

PMR: Plano de Minimização de Risco

RPF: Relatório Periódico de Farmacovigilância