

Farmacovigilância: da investigação à comercialização



Medicamentos na Mesopotâmia



Os medicamentos mais antigas conhecidos chegaram-nos, em tabletas de argila, da antiga Mesopotâmia e datam de 2000 A.C

Eram essencialmente compostos de substâncias vegetais, animais e minerais.



Medicamentos no antigo Egipto

O arsenal terapêutico era já muito vasto e a sua farmacologia exerceu uma grande influência na medicina Grega e Romana.



Fonte: Jornal Sol, 14 de fevereiro 2021



O Papiro Ebers, o mais completo registo da farmacologia do Antigo Egipto, contém mais de 700 fórmulas mágicas e remédios populares

A influência dos Gregos

- O desenvolvimento do **pensamento filosófico, da história e da medicina**.
- **A partir do século V A.C.** a medicina evolui enquanto campo do conhecimento prático e intelectual.
- **Criaram-se as primeiras escolas de medicina**, que se baseavam no *Corpus Hipocraticum*, composto de tratados médicos que serviam como base para o estudo e a prática da medicina.
- Os médicos passaram a ser profissionais responsáveis pelo conhecimento e aplicação de **plantas medicinais** para cura de doenças.
- A Religiosidade e os mitos foram afastados dos processos de cura

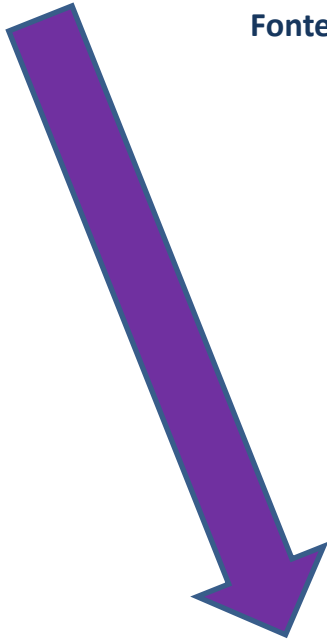
➔ *Odisseia, de Homero : Helena de Troia mistura uma droga no vinho que afasta as memórias tristes, a dor e a raiva.*



A influência Romana

- “Galeno (131-200 d.C.), considerado o “Pai da Farmácia”, sistematizou pela primeira vez, as matérias-primas necessárias à preparação dos medicamentos e a sua preparação como nunca tinha sido feito.
- Galeno concebia os medicamentos e a arte de os preparar em função da teoria dos humores proveniente da Grécia Antiga, por Hipócrates”

Fonte: *Sinopse da História da Farmácia. Cronologia* - Célia Cabral; João Rui Pita



Podiam ser compostos por substâncias de origem animal, vegetal ou mineral

Medicamentos na idade média

Compreende diversos períodos:

- 1) **Bizantino**, que conservou a medicina greco-romana;
- 2) **Árabe**, que transmitiu ao Ocidente contributos do maior valor — a alquimia;



- 3) **Idade Média latina**, período de forte influência cristã e de recuperação do saber clássico greco-romano

” Fonte: Sinopse da História da Farmácia. Cronologia - Célia Cabral; João Rui Pita



Medicamentos nos Descobrimentos



- “A expansão europeia pelo Oriente e pela América proporcionou a chegada à Europa de drogas desconhecidas de grande interesse terapêutico e comercial.
- Fundação da farmácia química através de **Paracelso**”
- “A revolução química de Lavoisier (1743-1794) e a revolução botânica de Lineu (1707-1778) influenciam a farmácia. “
- “Surgem as primeiras farmacopeias oficiais e o primeiro medicamento preventivo, a vacina contra a varíola”.

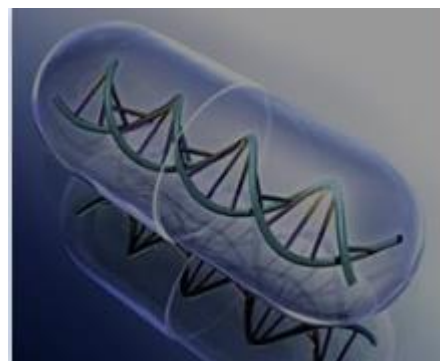
Fonte: *Sinopse da História da Farmácia. Cronologia - Célia Cabral; João Rui Pita*



Medicamentos nos séc. XIX - XXI

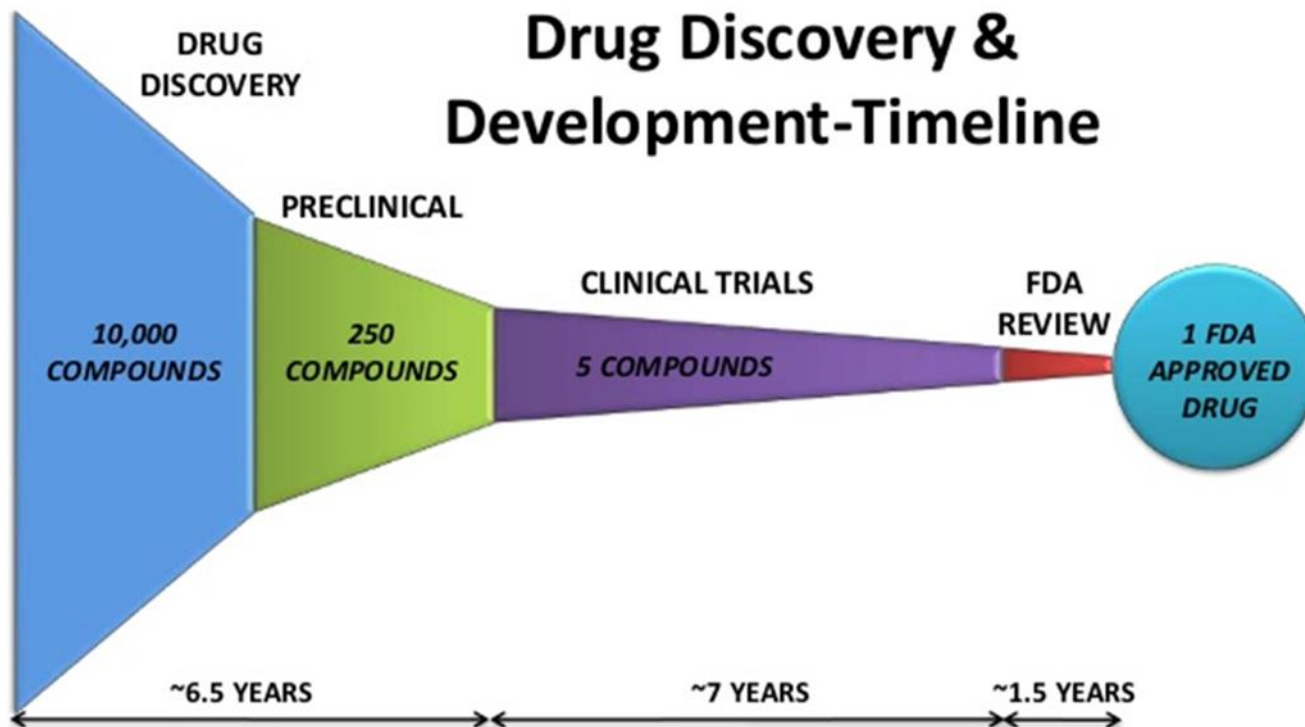
Assiste-se à Passagem da ARTE à CIÊNCIA

- *Medicamentos de síntese química : originais, cópias, genéricos*
- *Medicamentos Biológicos : AC monoclonais, mRNA*



Medicamentos nos séc. XIX - XXI

- Da matéria-prima ao produto final, um longo caminho onde se conjuga trabalho humano e tecnologia para garantir eficácia, qualidade e segurança

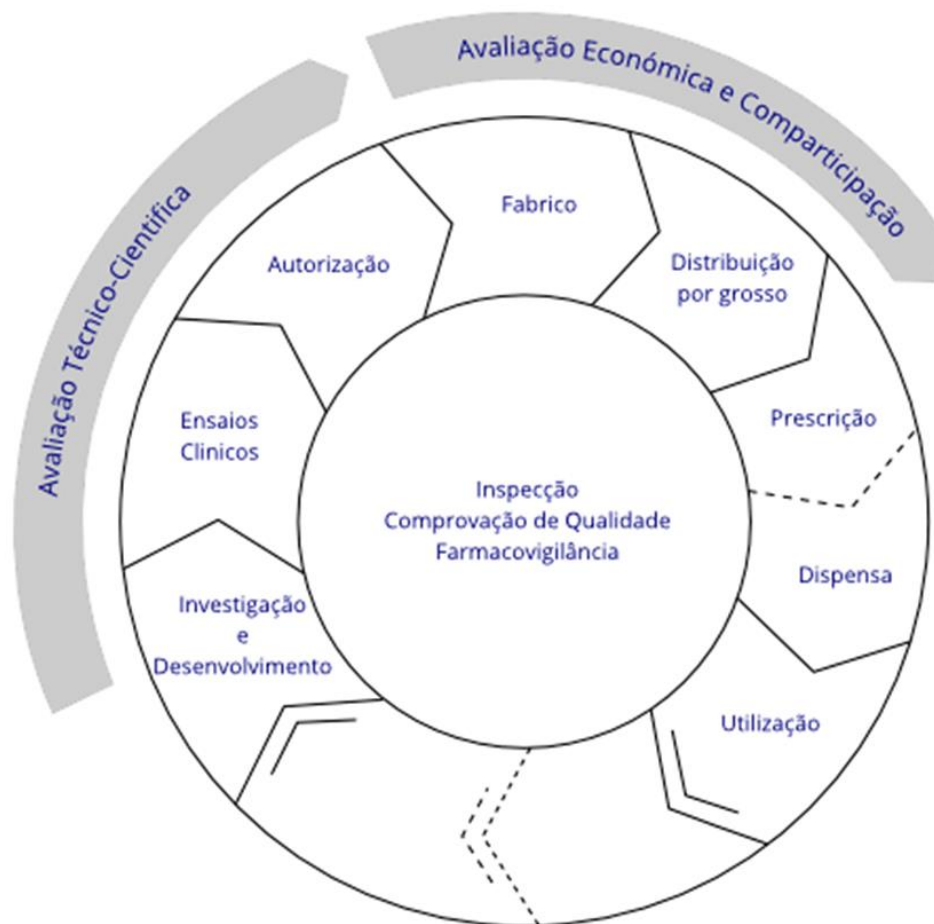


Fonte: FDA



Evolução Tecnológica do Medicamento

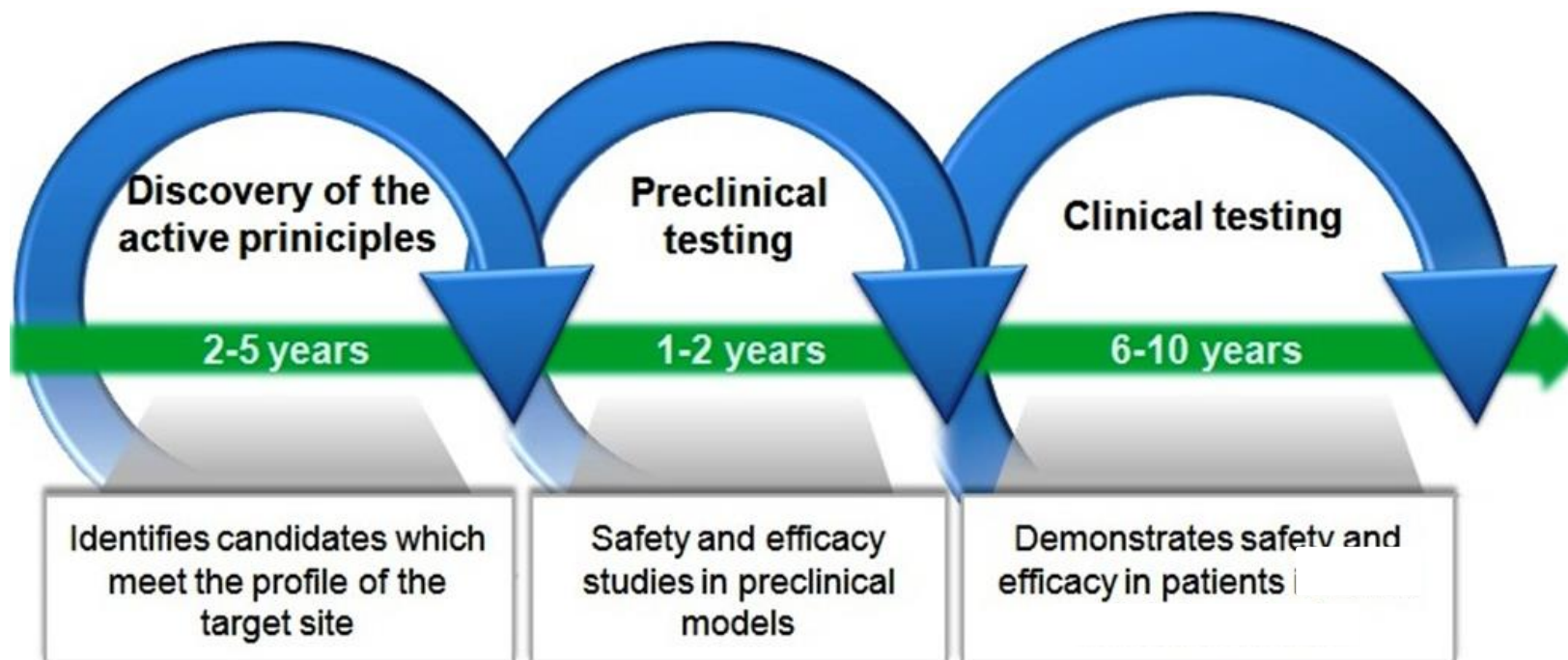
Circuito interactivo do Medicamento de Uso Humano



Fonte: Infarmed



Investigação



Fonte: www.intechopen.com



Estudos Pré-clínicos

→ Os Estudos pré-clínicos têm a responsabilidade de avaliar

efeitos potenciais e **riscos** para:

- O ser humano a receber o medicamento no regime posológico e via de administração propostos → *Estudos em animais e testes in vitro*
- O meio ambiente, → *Estimativa das concentrações ambientais derivadas do uso proposto para o medicamento*

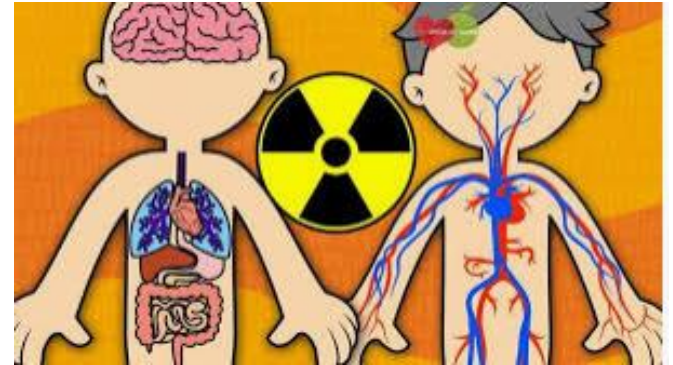
→ Os estudos pré-clínicos para avaliação de efeitos potenciais e riscos para o ser humano podem ser divididos em três grandes grupos:



Estudos farmacológicos

Farmacológicos

INFORMAÇÕES

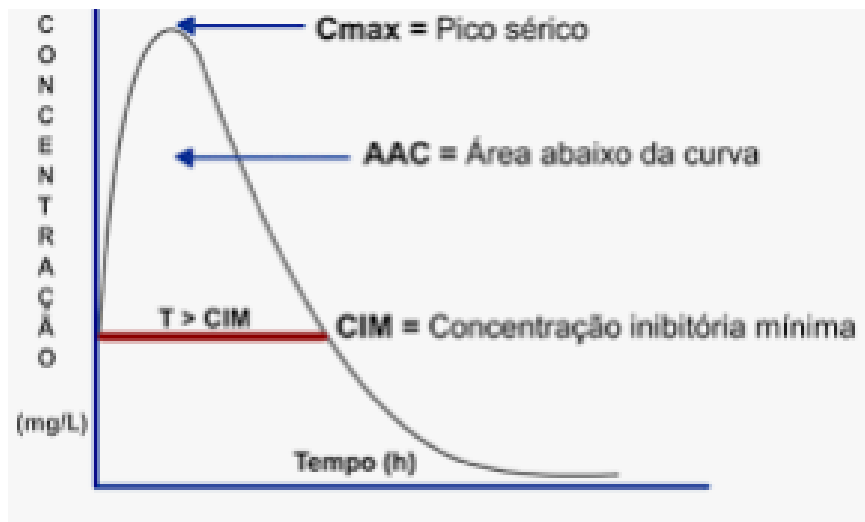


- ❖ Potencial terapêutico do medicamento
- ❖ O seu modo de ação
- ❖ Possíveis efeitos secundários,
- ❖ Efeitos adversos sobre os sistemas vitais,
- ❖ Interações com outros medicamentos.

Fonte: Infarmed



Estudos de farmacocinética



Farmacocinéticos

- Absorção
- Distribuição
- Metabolismo
- Eliminação
- Interações em termos de farmacocinética

Estudos Toxicológicos

Toxicológicos

- ❖ Avaliação de toxicidade geral (aguda a crónica),
- ❖ Mutagenicidade,
- ❖ Carcinogenicidade,
- ❖ Toxicidade sobre a função reprodutora,
- ❖ Risco de desenvolvimento de Malformações fetais,
- ❖ etc



Estudos Pré-clínicos

- **A função dos dados pré-clínicos é a de antecipar riscos** (quando a experiência clínica é nula ou limitada) e a de complementar a informação obtida na clínica.
- **A avaliação do risco ambiental do medicamento** envolve a estimativa da concentração da respetiva substância ativa e seus excipientes no ambiente e, consoante os resultados desta primeira abordagem, a avaliação do seu destino e efeitos no sistema trófico.
- Na avaliação pré-clínica seguem-se as normas orientadoras adotadas pelo [CHMP](#) (Non-clinical guidelines) e [ICH](#) (ICH: Safety) que podem ser consultadas no [site da EMA](#) (Scientific guidelines).

Fonte: Infarmed



Ensaaios Clínicos

- **Os ensaios clínicos** são estudos conduzidos no Homem destinados a descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais.
- **O Infarmed** autoriza a realização destes estudos, monitorizando a segurança da utilização dos medicamentos experimentais, e garantindo o acompanhamento dos mesmos de acordo com a legislação aplicável.

Fonte: Infarmed



Ensaio Clínicos

- ✓ Visam estabelecer a **eficácia e segurança** de um fármaco, sendo os resultados deles obtidos utilizados na sustentação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).
- ✓ Os medicamentos que ultrapassem positivamente os testes na etapa de investigação clínica passam à etapa de desenvolvimento.
- ✓ Um medicamento só consegue AIM quando o **BENEFÍCIO > RISCO**
- ✓ Os ensaios são conduzidos em **Centros de Ensaio Clínicos** que têm de reunir condições de infraestrutura, técnicas e humanas para a sua implementação, condução e acompanhamento e só após aval das CE
- ✓ Os Ensaio Clínicos constam de **4 fases distintas** e sucessivas

Fonte: Infarmed



Ensaio Clínicos - fases

Fases do Estudo	Objetivos/avaliação	População-alvo	Número-participantes	Duração média (anos)
I	Segurança, tolerância e perfis farmacocinética e farmacodinâmica	Voluntários Saudáveis*	10-100	1
II	Segurança; eficácia e regimes terapêuticos	Doentes	100-600	2
III	B/R; Segurança e eficácia	Doentes	1000-5000	3
IV	Avaliação pós-AIM	Doentes	Variável	Variável

Fonte: Roche



Ensaio Clínicos - Controlados

- Laboratório ou Promotor
- Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)
- Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED)
- Comissão de Ética Local
- Investigador Principal
- Auditores externos
- O Estado português é responsável pela política do sector e pelo seu quadro regulamentar legislativo

Fonte: Infarmed



Ensaaios Clínicos

- **Obrigatoriedades**
 - Consentimentos Informados
 - Segurador
 - Aprovação pelo CA
- **Legislação Aplicável**
 - Lei nº 46/2004 de 19 de Agosto
 - Regulamento EU nº 536/2014 entrou em aplicação a 31 de janeiro de 2022

Fonte: Infarmed



Ensaaios Clínicos em Portugal

2020: (foram autorizados 185)

- Ensaaios Clínicos com medicamentos (nº de pareceres emitidos 175)
 - Oncologia (n=54)
- Estudos de intervenção com dispositivos médicos (nº de pareceres emitidos 10)
 - Cardiologia com (n=3)
 - Dermatologia com (n=3)

2021: (foram autorizados 109)

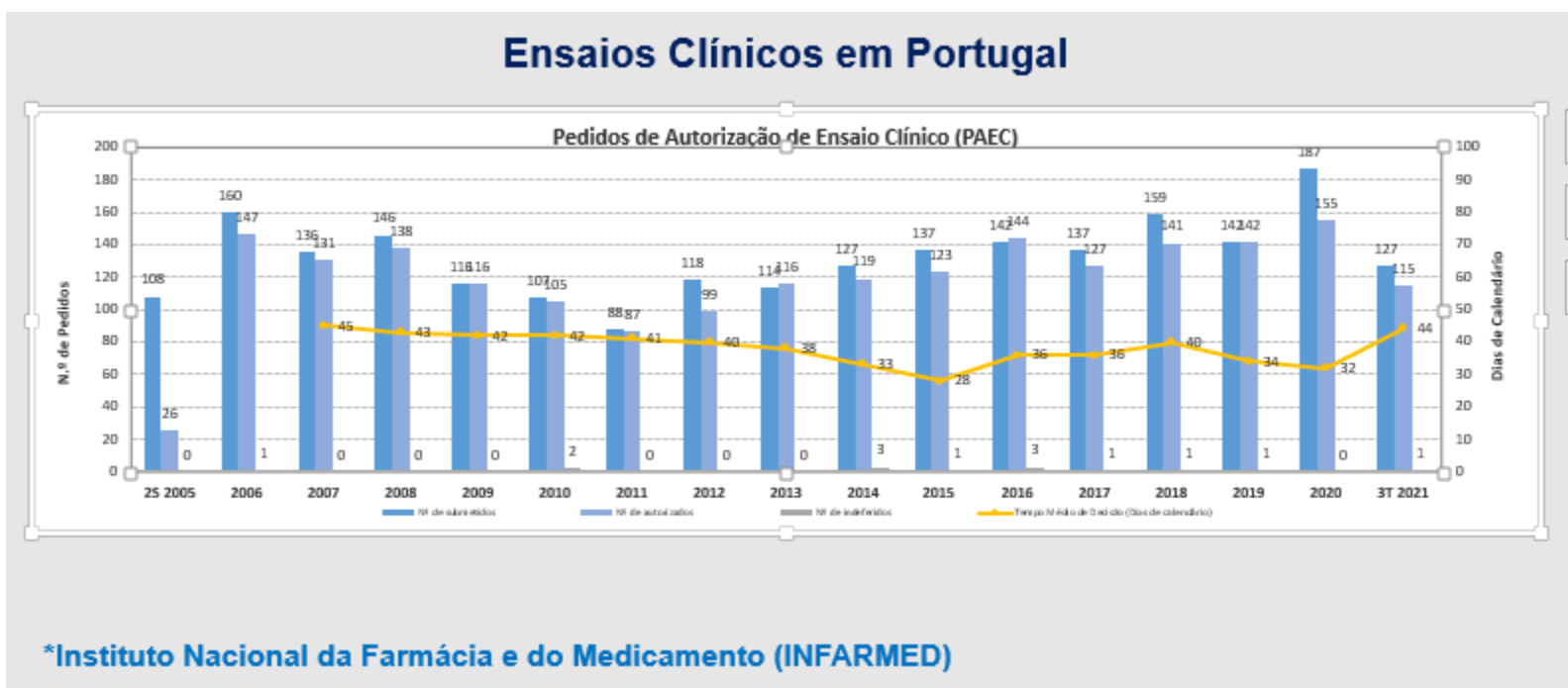
- Ensaaios Clínicos com medicamentos (nº de pareceres emitidos 109)
 - Oncologia (n=26)

*Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)

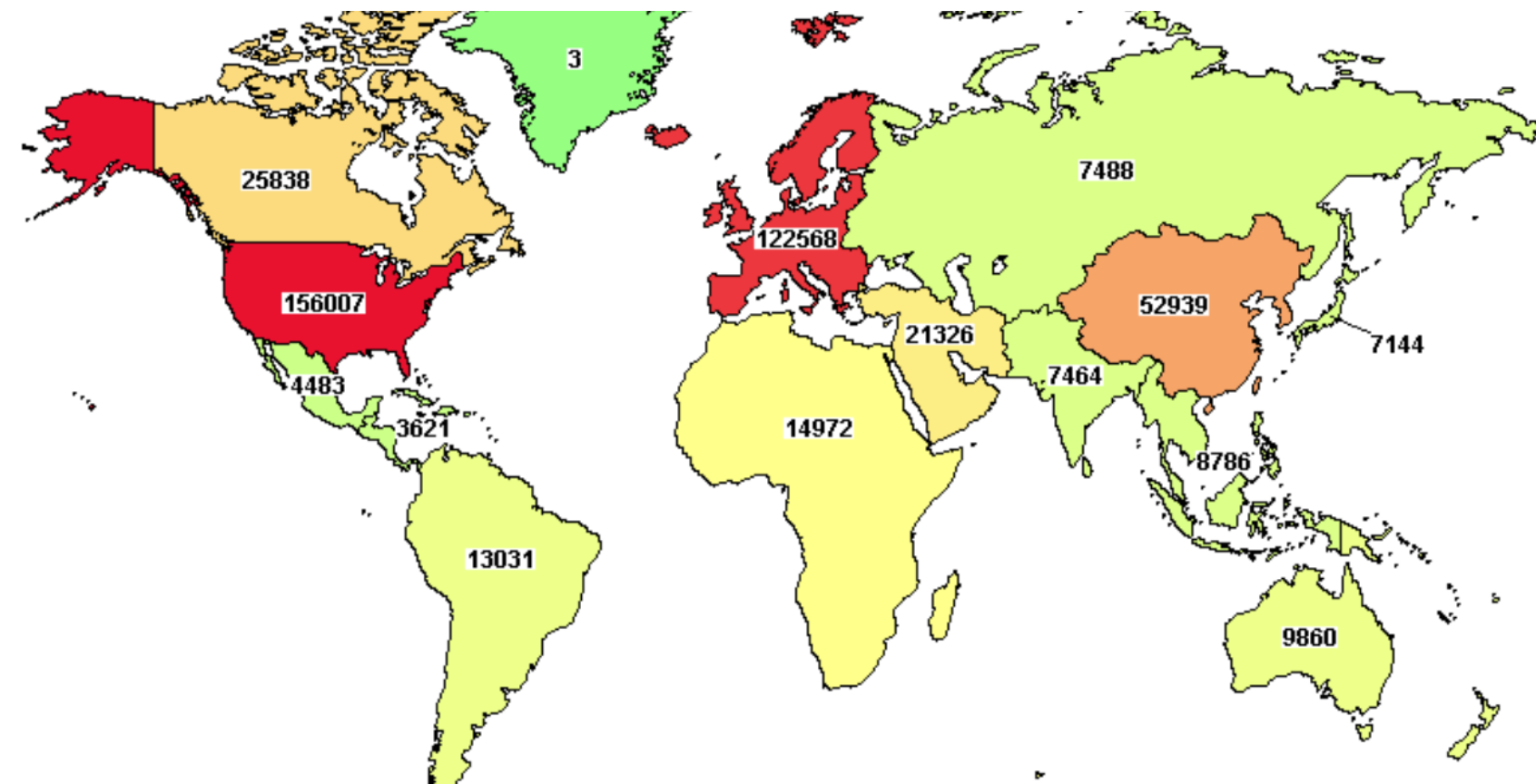
No 1º trimestre de 2022, o **INFARMED** recebeu 48 pedidos de autorização dos quais 39 foram autorizados



Ensaio Clínicos em Portugal



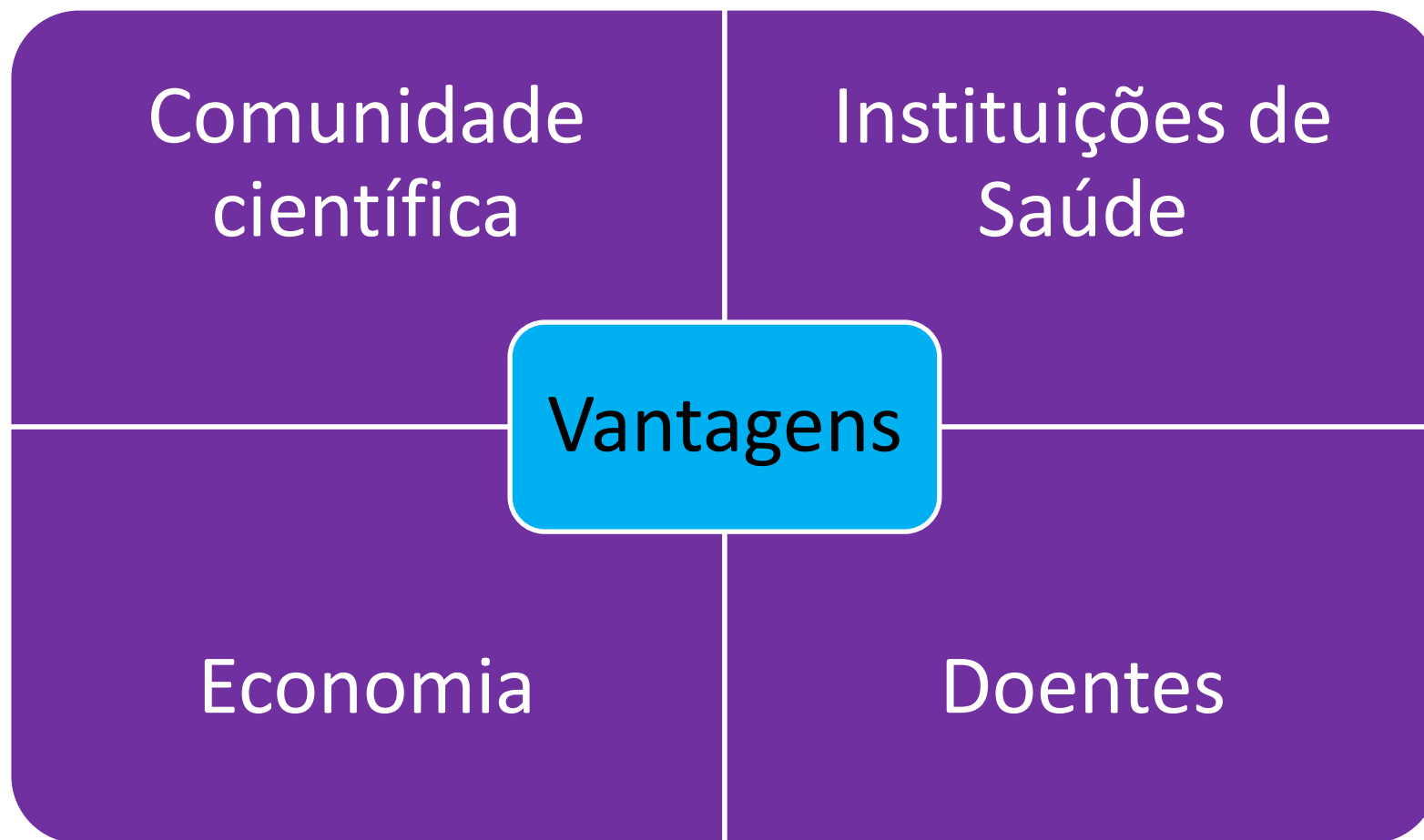
Ensaaios Clínicos a Nível Global



<https://clinicaltrials.gov/>



Ensaio Clínicos em Portugal



Farmacovigilância

A Noção de que **os remédios comportam riscos para a saúde** é tão antiga quanto o seu uso:

- As mezinhas ; as infusões, as poções mágicas, as ervas, as bagas, as sementes, etc estavam na posse dos sacerdotes das tribos, dos magos, dos curandeiros, dos druidas ...
- Eram passados de geração em geração de forma gradativa e sob vigilância do mestre que transmitia o seu conhecimento ao seu discípulo



**“O código de Hammurabi (2.200 AC) ,
Homero (950 A.C.),
Hipócrates (Século V A.C.),
Galeno (Século II DC)5 ,
e outros mestres da medicina,
fazem referência à ocorrência de doenças resultantes do uso
de “remédios” ou de produtos utilizados para fins curativos”**



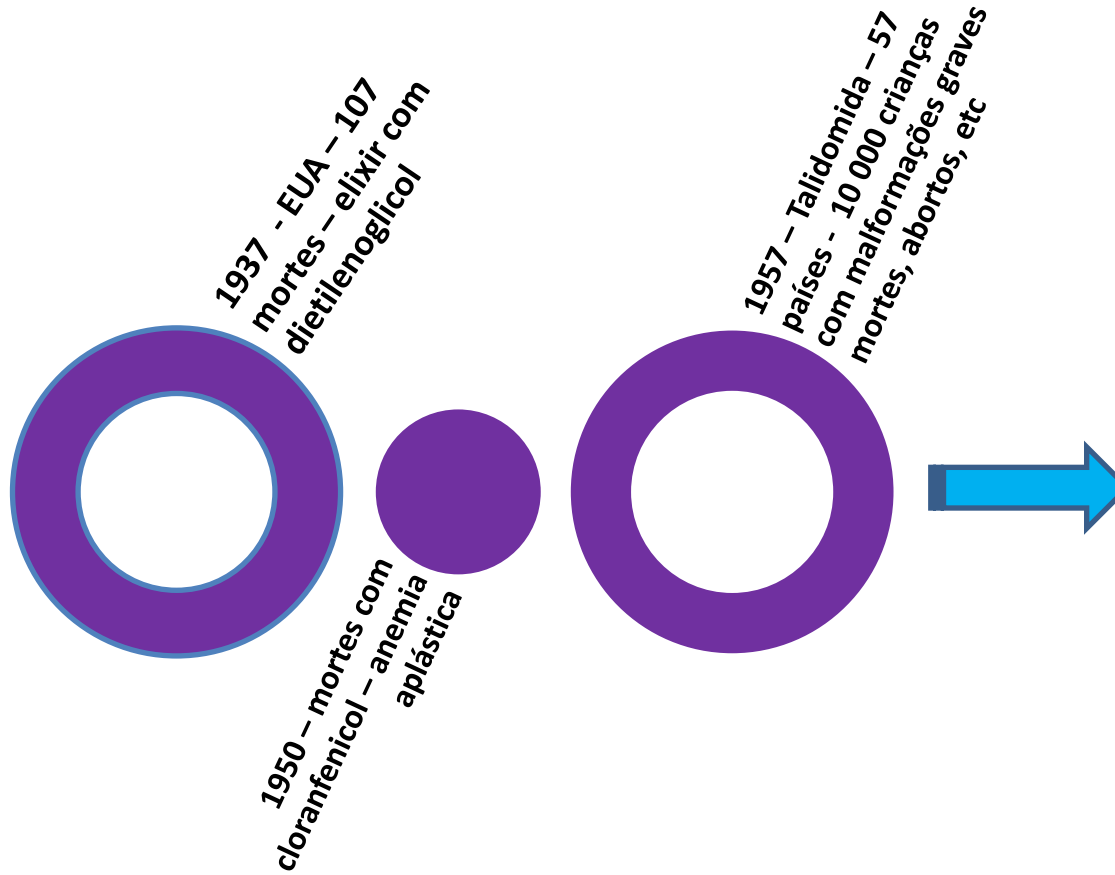
Farmacovigilância

- ❖ Os medicamentos não são inócuos → a sua utilização pode originar, em determinadas circunstâncias, e em alguns dos seus utilizadores, reações adversas graves e por vezes fatais
- ❖ No século XVII foi pela primeira vez proibida a utilização de um fármaco (1ª “Retirada do Mercado”) devido à sua toxicidade - *Antimónio*
- ❖ Só a partir dos meados do século XX, quando se regista o grande desenvolvimento da produção industrial farmacêutica, que o potencial iatrogénico dos medicamentos se assume como um problema de Saúde Pública
- ❖ O aumento da utilização de medicamentos pela população, o envelhecimento, a polimedicação originou a incidência crescente de efeitos adversos

Fonte: FARMACOVIGILÂNCIA – 2016 - Nuno Jorge Mangorrinha Henriques Amorim Romão



Farmacovigilância



EUA – 1º país a ter regulamentação específica visando garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos

Farmacovigilância

1963 - OMS

- Aprova programa de investigação e ensino sobre inocuidade de medicamentos
- Define Farmacovigilância como prioridade para a saúde

1965 -EUROPA

- Publica legislação semelhante condicionando comercialização a baixo risco iatrogénico

1966 - OMS

- Aprova criação de Sistema Internacional de Farmacovigilância



Farmacovigilância

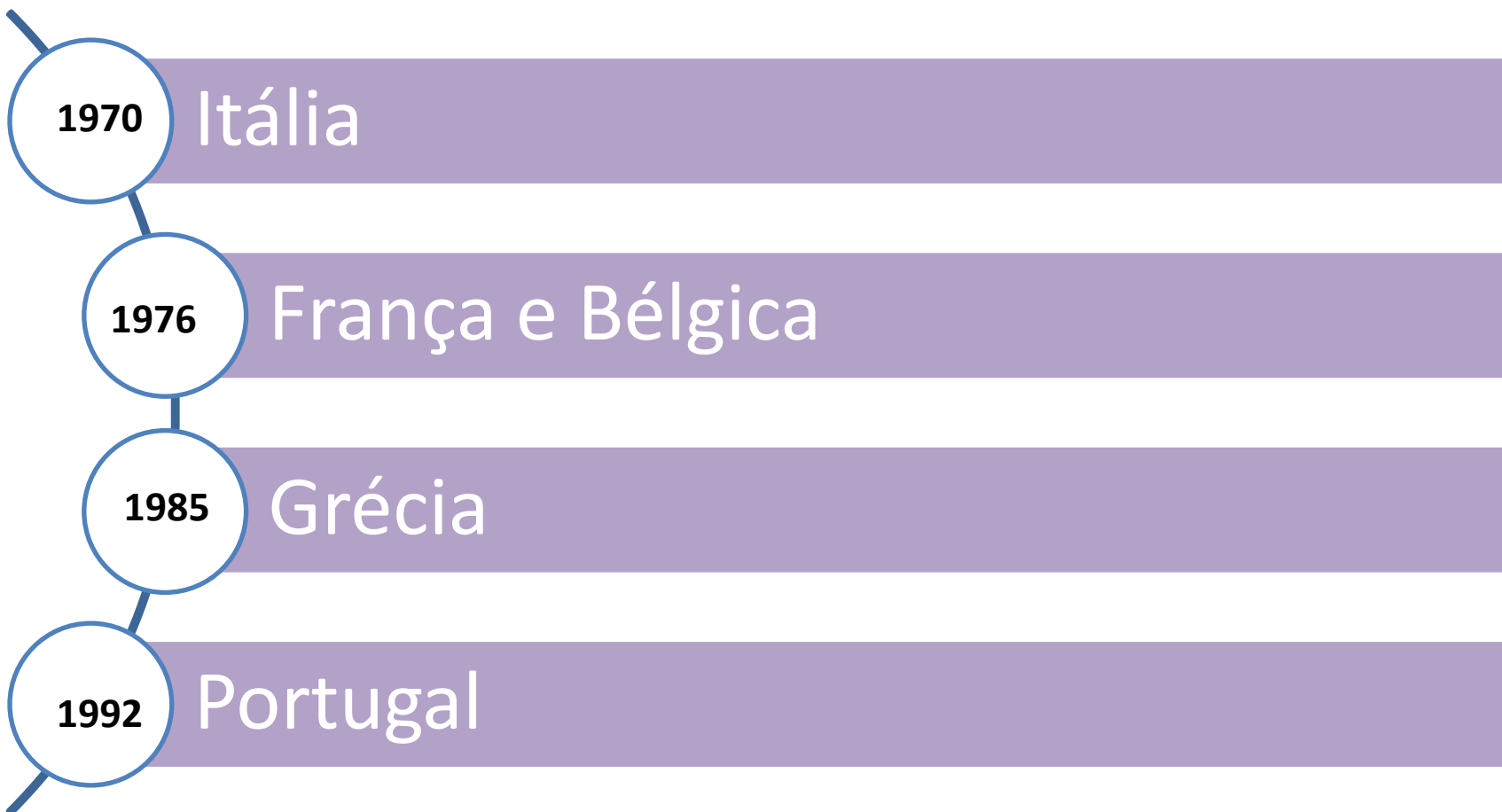
→ Décadas de 60 e 70 do passado século XX

- ❑ Desenvolvimento metodológico e conceptual no âmbito da epidemiologia das reações adversas a medicamentos e da sua vigilância
- ❑ A OMS adota o conceito de:
 - **Reações Adversas a Medicamentos (RAM)**, → “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica”,
 - **Farmacovigilância** → “Conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das Reações Adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”



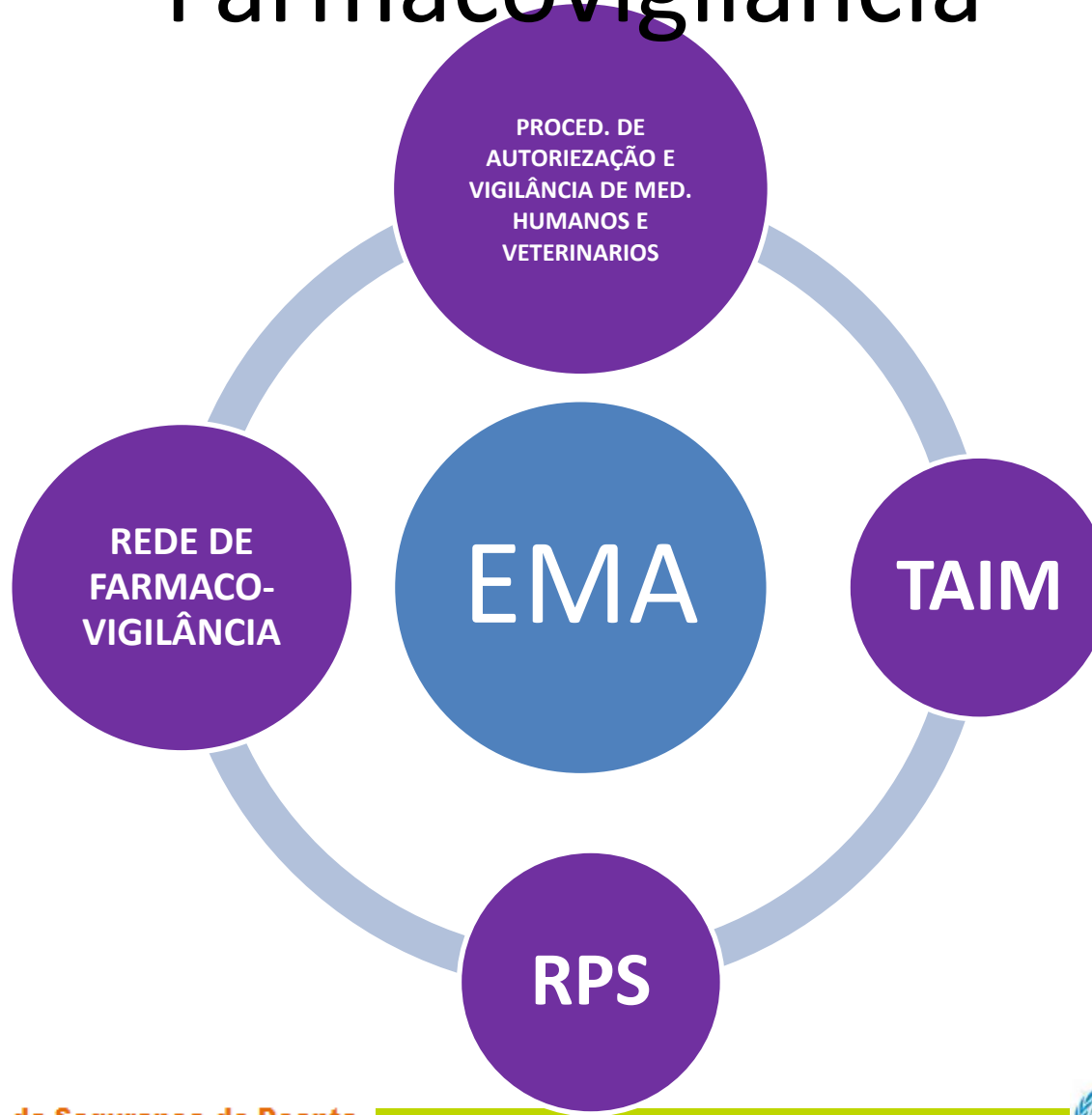
Farmacovigilância

Criação no espaço europeu os Serviços Nacionais de Farmacovigilância



Farmacovigilância

1993



Farmacovigilância

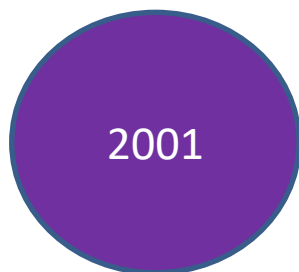
→ **Legislação europeia necessária para implementar a farmacovigilância**

Diretiva 2001/83/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano

Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 - regulamentação das obrigações - legais da Farmacovogolância - tem por objetivo estabelecer procedimentos comunitários de autorização, fiscalização e farmacovigilância



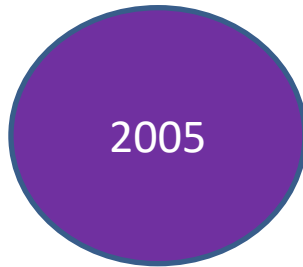
Eudravigilance



Sistema para gerir e processar a informação recebida, permitindo avaliar as reações adversas que possam ter ocorrido durante o desenvolvimento da autorização de introdução no mercado (AIM), e após a comercialização dos medicamentos



Farmacovigilância



Revisão do sistema de farmacovigilância



Nova Diretiva - 2010/84/UE e do novo Regulamento n.º1235/2010

- ✓ Publicada em dezembro de 2010 e implementada a 21 de Julho de 2012 e a 2 de julho de 2012 .
- ✓ A nova legislação de farmacovigilância foi a maior alteração ao código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano desde 1995
- ✓ Outubro de 2012, a legislação de farmacovigilância sofreu uma nova alteração para melhorar a transparência no âmbito da vigilância de medicamentos autorizados e a obrigar o titular da AIM a comunicar com a EMA sempre que uma situação possa estar relacionada com os riscos ou os benefícios de um medicamento autorizado na Europa



Farmacovigilância

➔ Veio criar um novo comité científico, o Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)



Responsável pela avaliação de todos os aspetos da gestão do risco de medicamentos de uso humano, incluindo a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionadas com o risco de ocorrência de reações adversas.

- Os doentes (ou em seu nome) passam a ser notificadores diretos de RAMs;
- A RAM tem um conceito mais abrangente, incluindo agora também os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, de uso off label, abusivo ou indevido do medicamento e ainda da sua inefectividade
- Todas as reações adversas vão ser notificadas, independentemente de serem graves / não graves, esperadas / não esperadas
- Notificações on-line
- AIM condicionadas a um **Plano de Gestão de Risco**



Farmacovigilância

- ✓ As Autoridades Regulamentares podem requerer estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado visando avaliar o seu perfil de eficácia e de segurança, ou a efetividade das medidas de gestão de risco instituídas, bem como solicitar monitorização adicional para medicamentos específicos



Farmacovigilância

OBJETIVOS

- ✓ **Aumentar a eficiência e pro-atividade do sistema europeu**
- ✓ **Farmacovigilância baseada no risco evidenciado e proporcional ao mesmo**
- ✓ **Reduzir a duplicação de esforços e simplificar procedimentos (utilização eficientedos recursos existentes na UE)**
- ✓ **Clarificar papéis e responsabilidades de todos os intervenientes**
- ✓ **Garantir rápida decisão e ação harmonizada a nível europeu**
- ✓ **Aumentar a transparência do sistema europeu de Farmacovigilância**
- ✓ **Melhorar a informação sobre medicamentos disponibilizada ao público em gera**



Farmacovigilância

Portugal

- Em 1957 - Castelo Branco → ocorreram alguns casos fatais associados ao consumo de um antibiótico por crianças, o que originou a publicação de legislação (**Lei 41448 / 57**) que **condicionava a autorização de introdução de novos medicamentos no mercado terapêutico à sua prévia avaliação**. Naquela época foi uma legislação pioneira no espaço europeu
- Somente após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia (CEE), em 1986, **foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)**



Farmacovigilância

- 1991 foi publicado o **Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei 72/91, de 8 de fevereiro)** que adotando Diretivas Comunitárias sobre a aprovação, participação, controlo de qualidade e fabricação de medicamentos, cria a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, **refere pela primeira vez num diploma legal à Farmacovigilância**
- **Despacho Normativo 107/92**, cria o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância,
- **O Decreto-Lei nº 10/93**, de 15 de janeiro extingue a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e cria o **INFARMED** → integra o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), o qual visa continuar a implementação do SNF
- **O Centro Nacional de Farmacovigilância** passou a ser designado por **Serviço de Farmacovigilância do INFARMED**, foram criadas as **Unidades Regionais de Farmacovigilância** e os **Delegados de Farmacovigilância**,



Farmacovigilância

- O SNF torna-se um sistema descentralizado, aproximando-se dos profissionais de saúde, envolvendo as universidades para promover as suas competências técnicas e científicas, difundindo o sistema e incrementando a notificação
- Unidades são entidades com autonomia técnica e administrativa, especialmente vocacionadas para a área da farmacologia e da farmacoepidemiologia,, exercendo a sua atividade em estreita colaboração com o INFARMED,
- Compete às UF a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo a determinação do nexo de causalidade. Têm também como função divulgar e promover, nas áreas geográficas que lhes são adstritas, atividades de farmacovigilância e apresentar propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do Sistema.



Farmacovigilância

MADEIRA

- UF-M criada a 1/7/2019
- RH: Coordenador / Avaliadores / – Técnicos de Farmacovigilância/ Delegados de Farmacovigilância/ Gestor de Qualidade/ Secretariado / Interlocutor c/ Infarmed
- Missão: A Unidade de Farmacovigilância da Região Autónoma da Madeira tem como missão a realização das atividades de farmacovigilância na Região Autónoma da Madeira, em articulação com o Infarmed e a (EMA)



Farmacovigilância

- *Em prol da segurança Investigação e Farmacovigilância*



- *Notificar é mais do que um dever → Contributo à ciência,
À vida e
à sociedade*



Obrigada

