

TERESA PAULA COSME DA SILVA LOPES

**GESTÃO DO SINAL E AVALIAÇÃO DE RISCO EM
MEDICAMENTOS**

Orientador: Professora Doutora Margarida Estudante

Co-Orientador: Professora Dinah Duarte

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2019

TERESA PAULA COSME DA SILVA LOPES

**GESTÃO DO SINAL E AVALIAÇÃO DE RISCO DE
MEDICAMENTOS**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 7 de Junho de 2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º 125/2019 de 29 de abril, com a seguinte composição:

Presidente: Prof.º Dr. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof.ª Doutora Ana Sofia Macedo

Orientador: Prof.ª Doutora Margarida Estudante

Vogais:

Professora Ana Mirco

Professora Dulce Santos

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2019

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, às Professoras Dinah Duarte e Margarida Estudante por toda a orientação e disponibilidade demonstrada em todo este percurso académico.

Aos meus Pais, por todo o esforço financeiro e logístico ao longo destes anos de Mestrado, sem esquecer a ajuda com os meus filhos, sem a qual eu não teria conseguido terminar este curso.

Aos Amigos que estiveram presentes nos bons e nos maus momentos. À Mara, à Raquel, Teresa, Liliana e Emanuela que nunca me deixaram ir “abaixo” enquanto estudava e trabalhava ao mesmo tempo.

À minha avó que não teve tempo de me ver concluir o meu segundo mestrado. Ao meu avô que também não me viu concluir o segundo curso.

Aos meus filhos que sempre viram uma mãe exausta e que me desculparam sempre, apesar do meu esforço para os acompanhar na escola. Sem o apoio deles nunca teria ingressado noutro curso.

Ao meu marido que nunca se queixou pelo meu cansaço e me apoiou sempre.

Resumo

Todos os medicamentos são suscetíveis de causar efeitos adversos. Desta forma, é crucial a implementação e manutenção de Sistemas de Farmacovigilância, sejam eles a nível nacional ou europeu, das Autoridades ou do titular de AIM. É da responsabilidade de todos, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e do próprio utilizador do medicamento a notificação de acontecimentos adversos. Em Portugal subsistem os problemas da subnotificação, sendo que a própria OMS recomenda uma taxa de notificação acima de 10%.

A monitorização da segurança de todos os medicamentos durante todo o ciclo de vida é requisito regulamentar que serve para proteger a saúde pública. A metodologia e a legislação de Farmacovigilância representam um constante desafio pois têm evoluído com novas descobertas científicas. A nível europeu, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) tem assumido esta difícil tarefa, através da realização de análises de segurança, elaborando novos requisitos regulamentares e orientando as empresas para a melhoria das práticas de Farmacovigilância. Adicionalmente a todas as funções do PRAC, outro dos seus papéis é monitorizar os sinais de segurança para medicamentos a nível europeu. Para além dos medicamentos tradicionais, os medicamentos biológicos (e biossimilares) apresentam novos desafios na área farmacêutica, pois permitem a cura ou trazem qualidade de vida aos doentes não tratados por medicamentos tradicionais. No entanto, devido às suas especificidades e diferenças em relação à terapia convencional, eles tornaram-se um novo desafio na Farmacovigilância. Neste sentido, propõe-se fazer uma avaliação dos sinais gerados pelo PRAC para os medicamentos biológicos (e/ou biossimilares) e compará-los com os sinais gerados para os medicamentos tradicionais, não sem antes ser feita uma perspetiva histórica e um enquadramento legal e do estado da arte da Farmacovigilância.

Tanto as pequenas moléculas como os medicamentos biológicos e/ou biossimilares dão resposta a patologias derivadas de anomalias nos recetores, deficiência na produção de transmissores e de outros mecanismos autoimunes. Desde Setembro de 2012 a Dezembro de 2018 foram discutidos pelo PRAC 842 sinais (819 sinais para medicamentos biológicos e tradicionais).

Foram discutidos 644 sinais para os medicamentos tradicionais (76% do total de sinais) e 175 sinais para os medicamentos biológicos (21% do total de sinais). É possível observar que existem muitos mais sinais analisados pelo PRAC relativamente aos medicamentos tradicionais do que sinais analisados para medicamentos biológicos (e/ou biossimilares) (a média de sinais

e desvio padrão para os medicamentos biológicos 25 ± 12 ; a média de sinais e desvio padrão para os medicamentos tradicionais foi de 92 ± 24).

Quando analisando o número de sinais gerados por DCI/tradicionais vs sinais gerados pelos medicamentos biológicos/DCI conclui-se que não existem diferenças estatisticamente significativas no número de sinais gerados por DCI/medicamentos tradicionais vs DCI medicamentos biológicos.

De toda esta informação tratada, destacou-se a Classificação Farmacoterapêutica (CFT) 16.3 Imunomoduladores com 147 sinais. Seguiu-se a CFT 8.4.2 Outros antidiabéticos com 38 sinais, sendo que destes 38 sinais, 35 sinais foram gerados pelos medicamentos tradicionais ou pequenas moléculas.

A evidência da discrepância entre os sinais discutidos é tão grande que tentou-se procurar a razão do destaque para a CFT 16.3 Imunomodulares. Desta CFT, os sinais mais discutidos no PRAC são os que têm como indicação terapêutica para a artrite reumatóide.

Palavras chave

Medicamentos, avaliação do risco, gestão de sinal, Farmacovigilância.

Abstract

All drug products are likely to cause adverse effects. Following this, the implementation and maintenance of Pharmacovigilance Systems, whether at national level, European level or by the MAH itself, is crucial. It is the responsibility of all: doctors, nurses, pharmacists and the user of the medicine itself to report adverse events. In Portugal, the problems of under-reporting persist, although WHO recommends a notification above 10%.

Monitoring the safety of all medicines throughout its lifecycle is a regulatory requirement to protect public health. Pharmacovigilance methodology and regulations represent a constant challenge as they have evolved with new scientific discoveries. At European level, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has assumed this difficult task by doing safety analysis, developing new regulatory requirements and issuing guidelines to the Industry so that they can improve their pharmacovigilance practices. In addition to all PRAC functions, one of its other role is to monitor the safety signs for medicines at European level. In addition to traditional medicines, biological drugs (and biosimilars) represent new challenges in the pharmaceutical area, as they allow the cure or bring quality of life to patients not treated by traditional medicines. However, because of their specificities and differences from conventional therapy, they have become a new challenge in Pharmacovigilance. For a better assessment of the signs generated by PRAC meetings on biologic signals, it is proposed to make an evaluation of the signs generated by PRAC for biological drugs (and / or biosimilars) and to compare them with the signs generated for traditional medicines. However, firstly it will be given an historical perspective followed by the legislation framework and the correspondent state of the art for Pharmacovigilance.

Both small molecules and biological and/or biosimilar drugs are designed to pathologies derived from receptor anomalies, deficiency in the production of transmitters, and other autoimmune mechanisms. From September 2012 to December 2018 were discussed by PRAC 842 signs (819 signs for biological and traditional medicines).

644 signs for traditional medicines (76% of total signs) and 175 signs for biological drugs (21% of total signs) were discussed. It is possible to observe that there are many more signs analyzed by PRAC for traditional medicines than signs analyzed for biological drugs (and/or biosimilars) (average signs and standard deviation for biological drugs 25 ± 12 ; average signs and standard deviation for traditional medicines was 92 ± 24).

When analyzing the number of signals generated by INN/traditional vs signals generated by the biological drugs/INN it is concluded that there are no statistically significant differences in the number of signals generated by INN/traditional drugs vs. INN for biological drugs.

Of all this information treated, we highlight the Pharmacotherapeutic Classification (CFT) 16.3 Immunomodulators with 147 signs generated by PRAC. Followed by CFT 8.4.2 Other antidiabetics with 38 signs, of which 38 signs, 35 signs were generated by traditional drugs or small molecules.

There was such a discrepancy between the signs discussed at PRAC that it was attempted to look for the reason of this prominence for CFT 16.3 Immunomodulators. From this CFT, the most discussed signs in PRAC are those that have as a therapeutic indication rheumatoid arthritis.

Keywords

Drug Products, risk evaluation, signal management, pharmacovigilance.

Abreviaturas

- AE- Evento Adverso
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- ATC - Anatomic Therapeutic Chemical Classification (Classificação química anatómica farmacêutica)
- CE – Comissão Europeia
- CHMP-Committee for Medicinal Products for Human Use
- CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences
- CSP-Core Safety Profile
- EC-European Commission
- EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)
- EPITT - European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool
- eRMR - electronic Reaction Monitoring Report
- EVDAS- EudraVigilance Data Analysis System
- FDA – Food and Drug Administration (Agência Norte-Americana).
- GVP - Guideline on good pharmacovigilance practices (Guideline de Boas Práticas de Farmacovigilância)
- HLGT - High Level Group Term
- HLT - High Level Term
- ICH – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- ICSR - Individual Case Safety Report (Relatório de Caso de Segurança Individual)
- IME - Important Medical Event
- INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- DCI - International Nonproprietary Name (DCI)
- MAH - Marketing Authorisation Holder
- MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dicionário Médico para atividades regulamentares)
- MHRA- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK)
- MS - Member State (Estado Membro)
- MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica
- NAP - Nationally Authorised Product (Medicamento Autorizado por Procedimento Nacional)

NCA - Autoridade Competente Nacional
PASS – Post-Authorisation Safety Studies (Estudos de Segurança Pós-Autorização)
PGR – Plano de Gestão do Risco
PRAC- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRR- Proportional Reporting Ratio
PSUR - Periodic Safety Update Report
PT - Termo Preferido
RAM – Reacção Adversa Medicamentosa
RMP – Risk Management Plan
RPS – Relatório Periódico de Segurança
SCOPE - Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe
SmPC – Resumo das Características do Medicamento
SOC - Classe de Órgão e Sistema
UE – União Europeia
WHO - Organização Mundial da Saúde

Índice geral

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract.....	6
Abreviaturas.....	8
Índice de figuras	12
Índice de Tabelas	13
1. Introdução.....	14
1.1. História da Farmacovigilância	14
1.2. Sistemas de Farmacovigilância.....	19
1.3. Sistema de Farmacovigilância Nacional.....	20
1.4. Sistema de Farmacovigilância Europeu.....	21
1.4.1. Subnotificação de reações adversas.....	21
1.5. Base de dados europeia de notificação de reações adversas medicamentosas suspeitas (EudraVigilance)	22
1.5.1. Sistematização de terminologia – o dicionário MedDRA.....	22
1.6. A base de dados europeia.....	23
1.7. Métodos usados em Farmacovigilância.....	28
1.7.1. Ensaaios Clínicos	28
1.7.2. Notificação Espontânea	29
1.7.3. Registos Clínicos	29
1.7.4. Métodos Complementares dos SNE.....	30
1.8. Gestão do sinal.....	32
1.8.1. O Comitê para a Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).....	32
1.9. Processos de gestão do sinal ao nível do estado membro e a nível europeu	34
1.9.1. Sinal em Farmacovigilância	35
1.9.2. Detecção de Sinal	36
1.9.3. Validação do sinal	38
1.9.4. Priorização do sinal	39
1.9.5. Confirmação do sinal.....	40
1.9.6. Avaliação do sinal	40
1.9.7. Relatórios de Interesse Especial	41
1.9.8. Tratamento Estatístico do Sinal.....	41
1.9.9. Medidas de desproporcionalidade	41
1.9.10. A abordagem Bayesiana para geração de sinal.....	45
1.10. Medidas de minimização de risco	46

1.11. Novas abordagens europeias para a identificação de sinal	47
2. Objetivo	48
2.1 Métodos e Fontes de Dados	48
2.2 Métodos de Análise Estatística	50
2.2.1 Análise estatística descritiva.....	50
2.3 Resultados	51
3. Discussão.....	60
4. Conclusões	62
Bibliografia.....	64
Anexo I – Comunicação Oral apresentada no Simpósio “Inovação em Farmacovigilância”, no dia 10 de Dezembro de 2018	65
Anexo II – Testes não paramétricos aplicados aos Sistemas de Classes e Órgãos (IBM SPSS Statistics 22)	66
Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica.....	70
Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)	71
Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)	72
Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)	73
Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)	74

Índice de figuras

Figura 1- Evolução histórica da Farmacovigilância (13). *ASA: ácido acetilsalicílico; **WHO: Organização Mundial da Saúde; ***EMA: Agência Europeia do Medicamento	19
Figura 2 – Componentes de um sistema de Farmacovigilância (em pedido de aprovação) (14).	20
Figura 3 – Componentes do sistema Eudravigilance (25).	24
Figura 4 – Número de Casos Individuais notificados para o medicamento Humira (12).	26
Figura 5 – Número de Casos Individuais notificados para o medicamento Humira ao longo do tempo (12).	27
Figura 6 – Número de Casos Individuais notificados para Humira por país (12).	27
Figura 7 – Forças e fraquezas dos principais métodos utilizados em Farmacovigilância.	32
Figura 8 – Atividades desenvolvidas pelo PRAC (38).	33
Figura 9 – Componentes do sistema Eudravigilance. <i>Adaptado de</i> (26).	35
Figura 10 – Esquematização das atividades e métodos estatísticos utilizados para deteção do sinal (45).	38
Figura 11 – Iceberg em Farmacovigilância (60).	62

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Exemplo de um relatório de monitorização eletrónico (47).....	37
Tabela 2 – Tabela de Contigência para cálculo de POR e PRR(47,52,54)	43
Tabela 3 – Tipo de medidas utilizadas para minimização de risco (11,56).....	46
Tabela 4 – Média e desvio padrão dos sinais analisados pelo PRAC	52
Tabela 5 – Análise estatística descritiva dos sinais avaliados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018	53
Tabela 6 – Comparação do número de sinais por SOC, entre os medicamentos tradicionais e os medicamentos biológicos assinalados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018 (n=819)	56
Tabela 7 – Análise do número de DCI e número de sinais associados aos medicamentos biológicos e tradicionais (n=842)	57
Tabela 8 – Análise da relação entre o número de sinais gerados pelo PRAC, por DCI, associados aos medicamentos biológicos e tradicionais.....	57
Tabela 9 –Número de sinais mais discutidos no PRAC, por Indicação terapêutica na CFT 16.3 Imunomodulares (n=147)	59

1. Introdução

A Farmacovigilância tem sido uma preocupação constante para o Homem, desde cerca de 2000 anos A.C, até aos dias de hoje. Ao longo da história, muitas tragédias ocorreram, sendo a da Talidomida (1) a que recentemente teve mais impacto, e que foi fulcral para que os legisladores e o público em geral tivessem outra perceção sobre a segurança dos medicamentos. O que anteriormente se pensava e se tomava como “seguro”, é hoje um fator de monitorização sistemática no que concerne a problemas de qualidade, segurança e eficácia. Desde a tragédia da Talidomida e o surgimento dos primeiros sistemas de Farmacovigilância, tem-se assistido a uma constante evolução, e concretamente na última década, com o aparecimento de grandes bases de dados, as quais permitem um acesso e um tratamento de dados que nunca tivemos até agora.

Deste modo, a Farmacovigilância está relacionada com a deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos, tendo como principais objetivos:

1. Deteção antecipada de interações e reações não conhecidas;
2. Deteção de aumentos na frequência de reações adversas (conhecidas);
3. Identificação de outros fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes a reações adversas;
4. Estimativa dos aspetos quantitativos dos benefícios, análise de risco e divulgação de essencial e necessária para melhorar a prescrição e a regulamentação dos medicamentos (2,3).

Todos estes pontos servem para assegurar o uso racional e seguro dos medicamentos, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a educação e informação dos doentes (3).

Não poderíamos falar em gestão do sinal e avaliação do risco de medicamentos sem começar pela história da Farmacovigilância e a sua evolução ao longo dos tempos.

1.1. História da Farmacovigilância

A história conta-nos que a medicina é uma ciência já com muitos séculos de evolução, ao contrário da história da Farmacovigilância que é relativamente recente, embora já houvessem os primeiros relatos ao que se poderia considerar como o início da Farmacovigilância e que remontam a cerca de 2000 anos a.C. onde é descrito, no código de Hamurabi (Babilónia), como punição para um médico que causasse a morte de um doente, o castigo de perder as suas mãos.

Este é sem dúvida um aspeto interessante da história da Farmacovigilância que mostra a preocupação, embora que muito primitiva ainda o “causar o dano” noutra pessoa (4). É também curioso saber que já os médicos tinham preocupações antigas relativamente às reações adversas a medicamentos, como se pode encontrar em "*primum non nocere*" de Hipócrates.

A evolução da Farmacovigilância tal como a conhecemos hoje, surgiu através de diversas tragédias que ocorreram com fármacos e debates que surgiram durante o século XIX, altura em que houve uma revolução tecnológica, e que o acesso à produção de medicamentos e alimentos processados teve um aumento substancial. Este excesso de produção fez com que houvesse um desenvolvimento e incremento de estratégias de marketing e publicidade com o intuito de promover o consumo de alimentos e de medicamentos. De forma a regular o mercado, a FDA (nessa altura designada como *American Food, Drug and Insecticide Administration* (4)) publicou pela primeira vez legislação com o intuito de proteger os doentes, reforçando as prerrogativas, em termos de segurança, através das agências nacionais ou internacionais, como sendo a Food And Drug Administration e a OMS. Para resumir a história Farmacovigilância é necessário abordar as principais tragédias e/ou escândalos que envolveram os medicamentos no século XIX/XX (5).

O início de uma reflexão sobre o que seria regular o mercado e o início do que se poderia pensar como sendo a fase inicial da Farmacovigilância, poderá dizer-se que começou pelo desastre da utilização de clorofórmio, descoberto em França por Eugène Soubeyran. O clorofórmio chegou à fama após a rainha Vitória ter sido anestesiada com a substância para o nascimento de seu oitavo filho em 1853. O uso do clorofórmio espalhou-se e até mesmo superou a utilização do éter, especialmente em Inglaterra e em França. No entanto, desde os primeiros anos após o seu uso, percebeu-se que existiam para acidentes fatais sob a forma de síncope, conhecida como "síncope induzida por clorofórmio". Como as mortes também haviam sido relacionadas com o éter e por causa da preocupação crescente do público em geral e dos médicos, a revista *The Lancet* criou uma comissão incitando os médicos do Reino Unido e suas colónias a notificar quaisquer mortes relacionadas à anestesia geral, permitindo a sistematização de dados e publicando os seus resultados em 1893 (5,6). Este primeiro exemplo de apelo à notificação, associada a estimativas de incidência que conferiram à clorofórmio uma clara desvantagem em relação ao éter (6,7), levou às primeiras descrições, quarenta anos depois, de mortes ligadas ao clorofórmio. O segundo problema significativo ocorreu mais tarde e foi originado pelo ácido acetilsalicílico. Sabemos que Felix Hoffman, um químico alemão que trabalhava para a Bayer, sintetizou o ácido acetilsalicílico em 12 de agosto de 1897, que foi

melhor tolerado quando ingerido do que o salicilato de sódio e recebeu o nome de aspirina (os franceses lutaram por sua autoria contra os alemães, o que só é justo depois do que foi mencionado anteriormente). O que é menos conhecido é que em duas semanas, em agosto de 1897, Felix Hoffman sintetizou Aspirina e (re) sintetizou diacetilmorfina (também conhecida como Heroína), cuja descoberta passou despercebida, e foi atribuída em 1874 a um químico britânico Charles Adler Wright (sem contestação de autoria até hoje, nem pelos franceses nem pelos alemães). O Laboratório Bayer estudou os efeitos da diacetilmorfina a nível experimental, bem como em doentes com tuberculose, que descreveram o medicamento como eficaz e poderoso. Nessa altura, nenhum potencial aditivo foi notificado ou descrito. Entusiasmados pelos resultados, os gerentes dos Laboratórios Bayer pensaram que a diacetilmorfina deveria ser classificada medicamente ao lado de "medicamentos heróicos". No início da década de 1910, centenas de milhares de pessoas tornaram-se dependentes deste medicamento, sendo que em 1912 foram tomados os primeiros passos para restringir o uso médico e os Laboratórios Bayer cessaram a sua produção de heroína em 1913 (6).

Segue-se a descoberta da sulfanilamida em 1908, mas foi apenas em 1935 que uma equipa do Instituto Pasteur demonstrou que este produto era na verdade o metabólito sulfonamida incolor ativo sulfamidocristoidina (Prontosil®)(8), um corante azóico sulfonamida, inicialmente destinado a corantes mas para o qual Gerhard Domagk (Prémio Nobel de Medicina em 1939) identificou propriedades anti-estreptocócicas. Embora tenha sido colocado no mercado sob a forma de comprimidos ou cápsulas nos EUA, o desenvolvimento comercial da sulfanilamida levou uma pequena empresa do Tennessee (SE Massengil & Co.) a solubilizar o produto em etilenoglicol e a comercializar o Elixir Sulfanilamida® em 1937, sem terem sido feitas quaisquer avaliações toxicológicas. Muito rapidamente, foi estabelecida uma ligação entre uma série de mortes por insuficiência renal e a comercialização desta nova forma farmacêutica de sulfanilamida atribuindo-se a responsabilidade a este solvente, pela morte de 105 pessoas, incluindo 34 crianças (6,9). Um ano depois, em 1938, o presidente Franklin Roosevelt assinou a “Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos”, que incluía exigia à empresa responsável pela comercialização de um medicamento, a recolha de alguns dados de segurança (6,9).

Com base na sua avaliação, as Autoridades tinham 60 dias para se opor a esta comercialização. No entanto, o medicamento estava aprovado uma vez ultrapassado esse período. É esta fase que podemos designar pelo início da era pré-clínica.

Seria, no entanto, necessário um desastre da dimensão social, pessoal e mediática da Talidomida, para despertar o mundo para a existência de Reações Adversas e para a facilidade com que até então, se assumiam os medicamentos como sendo seguros.

Comercializada em 1956 pela Chemie Grünenthal na Alemanha Ocidental, a talidomida era prescrita principalmente como um fármaco hipnótico/sedativo e mais tarde utilizada para controlar as náuseas em mulheres grávidas. Os ensaios exigidos na altura, foram realizados em animais e mostraram resultados aparentemente "tranquilizadores", sem provas de efeitos teratogénicos. O sucesso do marketing foi rápido e a talidomida foi comercializada em muitos países sob várias marcas especiais (Contegan® na Alemanha Ocidental, Distaval® no Reino Unido), com uma reputação de eficácia e segurança, o que fez com que o fármaco se tornasse uma alternativa interessante aos barbitúricos, muito utilizados na época e para o qual os efeitos adversos e os riscos de sobredosagem eram uma preocupação real. Os primeiros sinais de alerta de segurança surgiram em 1960, quando foram observados casos de neuropatia. Rapidamente começaram a surgir casos de malformação congénita, incluindo casos de focomelia e agenesia de membros entre recém-nascidos, sendo primeiramente atribuídos aos testes nucleares que estavam a ocorrer no mesmo período. A ligação entre estes casos e a utilização da talidomida foi estabelecido pela primeira vez em Outubro de 1961 pelo geneticista alemão Widukind Lenz durante um congresso em Düsseldorf, e mais tarde confirmado em Dezembro do mesmo ano por uma carta ao editor do *The Lancet* de um médico australiano, William McBride, que alegou um aumento de 20% nas ocorrências de malformações quando o produto foi usado durante a gravidez (1,6).

Como resposta a este desastre, em 1962, os EUA aprovam uma alteração à legislação, exigindo testes farmacológicos e toxicológicos, antes da primeira utilização no homem. O Reino Unido é também dos primeiros países a reagir, implementando o *Committee on Safety of Medicines* em 1968.

Também como resposta ao desastre da Talidomida, em 1963, a Organização Mundial de Saúde (OMS), na sua 16ª Assembleia, fundou o Centro Mundial de Farmacovigilância, o qual foi sediado inicialmente em Genebra e em 1978 foi transferido para Uppsala na Suécia a partir de 1978 e onde se mantém até aos dias de hoje (1,10).

A OMS definiu a Farmacovigilância como “a ciência e as atividades relacionadas à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado à medicina”. O artigo 106.º da Diretiva 2001/83/CE exige especificamente que a Comissão Europeia, em articulação com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA - “a

Agência”), os Estados-Membros e as partes interessadas elaborem orientações sobre a recolha, verificação e apresentação de relatórios de reações adversas, a fim de facilitar o intercâmbio de informações sobre Farmacovigilância humana na Comunidade (7,10,11).

Com o desastre da Talidomida, e com o estabelecimento do Centro Mundial de Farmacovigilância, a Europa começa a despertar e a estimular o desenvolvimento de legislação (Diretiva EC 65/65 (12)). Em 1968, foi instituído o programa para a Monitorização Internacional de Medicamentos pela OMS e foram dez os membros que participaram (Austrália, Reino Unido, EUA, Alemanha, Canadá, Irlanda, Suécia, Dinamarca, Nova Zelândia e Holanda). Só em 1975, a Itália aderiu a este programa (13). Em 1992, foi fundada a Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESoP), e, transformada posteriormente na Sociedade Internacional de Farmacovigilância (IsoP), tendo como objetivo promover a Farmacovigilância e melhorar os aspetos relacionados com a utilização segura e adequado dos medicamentos (13).

Com a fundação da União Europeia em 1993, foi possível fundar em 1995, Agência Europeia de Medicamentos (EMA), agora designada por EMA e que se ocupou dos aspetos da Farmacovigilância nos Estados Membros. Surgiu então uma mudança de paradigma e em 2010 foi publicada nova legislação (Diretiva 2010/84 /UE), em 2012. As principais alterações na nova legislação legislativa foram:

- Modificação da definição de reações adversas a medicamentos (RAM);
- Maior envolvimento de doentes e cidadãos nas atividades de Farmacovigilância;
- Reforço da base de dados Eudravigilance, contendo relatórios de suspeitas de reações notificadas por todos os Estados-Membros da UE;
- Aumentar a transparência e a pontualidade de informações importantes sobre problemas de Farmacovigilância;
- Obrigação de “monitorização adicional” para os produtos contidos na lista específica mantida pela EMA;
- Possibilidade de impor mais estudos de segurança e / ou eficácia sobre a autorização de introdução no mercado no momento da introdução no mercado;
- Estabelecimento na EMA do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

Em termos de evolução da Farmacovigilância, podemos encontrar na Figura 1, a esquematização desta evolução.

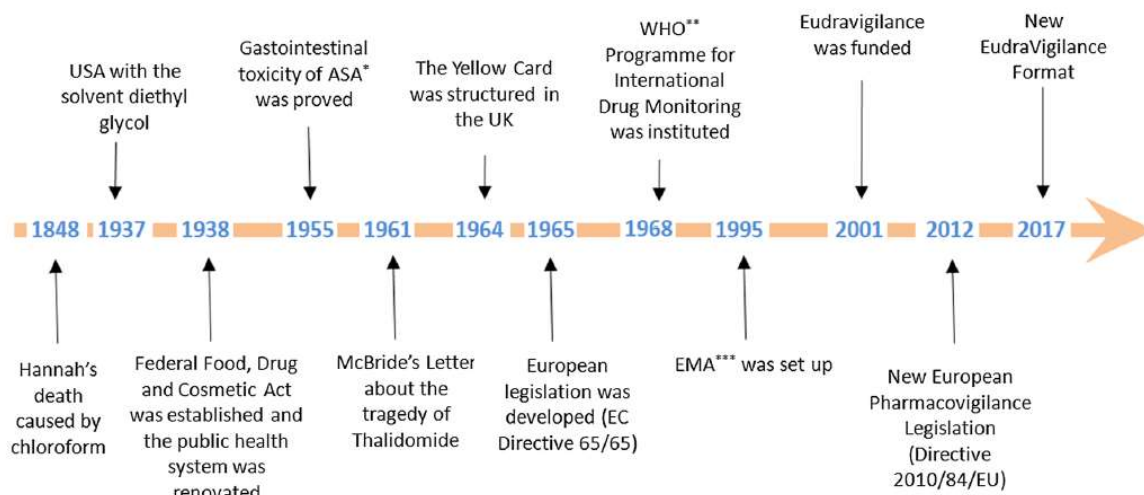


Figura 1- Evolução histórica da Farmacovigilância (13). *ASA: ácido acetilsalicílico; **WHO: Organização Mundial da Saúde; ***EMA: Agência Europeia do Medicamento

Foi lançado em novembro de 2017, o novo formato EudraVigilance, sendo que os Titulares de AIM têm acesso ao mesmo, de modo a que seja possível a sua utilização para cumprimento das suas obrigações em Farmacovigilância. Essas obrigações incluem a monitorização contínua dos dados do EudraVigilance e a comunicação dos sinais validados para a Agência e as autoridades reguladoras nacionais, delineado no Regulamento de Execução (UE) n.º 520/20121 (13).

1.2. Sistemas de Farmacovigilância

Apesar da maioria dos sistemas nacionais de Farmacovigilância serem baseados na notificação espontânea de efeitos adversos, a existência de um sistema completo de Farmacovigilância, prevê a existência de acompanhamento e monitorização de erros de medicação, bem como o acompanhamento da ineficácia terapêutica (falta de adesão à terapêutica, resistência antimicrobiana, problemas de qualidade do produto, uso fora das indicações ou interações medicamentosas); monitorização dos problemas de qualidade do produto; e informação aos profissionais de saúde e aos doentes no sentido de conseguir um risco-benefício superior (10,14).

Qualquer país deve incluir no seu sistema de Farmacovigilância diversas atividades e dispor de recursos de acordo com os níveis de maturidade em que se encontram, de tal forma que seja possível uma colaboração entre o maior número de parceiros e organizações, tendo sempre o objetivo de melhoria contínua da segurança dos medicamentos.

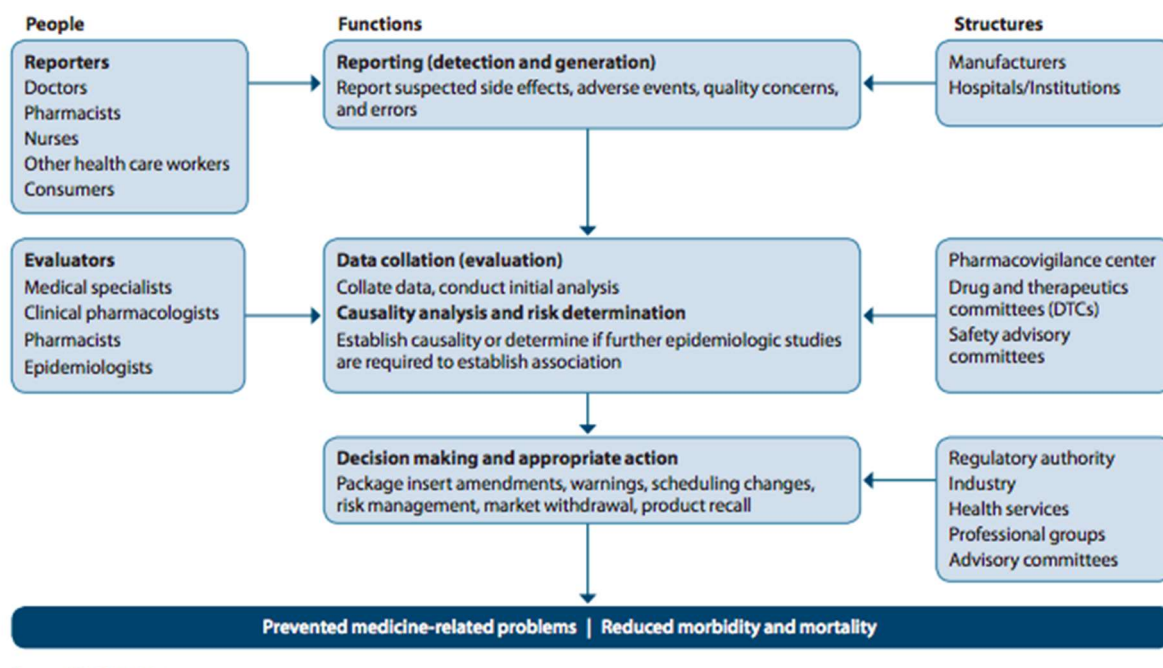


Figura 2 – Componentes de um sistema de Farmacovigilância (em pedido de aprovação) (14).

A Figura 2 permite identificar os componentes de um sistema de Farmacovigilância com abrangência e suficientemente contínuo com capacidade para monitorizar, detetar, comunicar, avaliar e documentar dados de segurança de medicamentos. Este tipo de sistema permite também intervir, recolher informações e fornecer *feedback* a quem notifica, como sendo prescritores, profissionais de saúde, e doentes. As informações recolhidas permitem que todos os avaliadores, podendo ser epidemiologistas ou farmacologistas, analisem estas informações para que seja possível determinar a gravidade do evento adverso, o nexo de causalidade e a possibilidade a mesma poder ser evitada (14).

1.3. Sistema de Farmacovigilância Nacional

Até aos finais da década de 80, a Farmacovigilância em Portugal não tinha sido implementada. A primeira legislação que surge em Portugal, data de 1991, sob o Decreto-Lei nº 72/91, o “Estatuto do Medicamento”, que refere no seu artigo 94.º que “Os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar ao INFARMED as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”(15), sendo que “As regras a que deve obedecer o funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância são estabelecidas

por portaria do Ministro da Saúde” (15). À data, não existia um sistema de Farmacovigilância implementado, vindo a ser mais tarde previsto por despacho normativo (15,16).

É este esperado despacho normativo nº 107/92, que prevê a fundação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) nesse mesmo ano, bem como a fundação do Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) (16,17).

Em 1993, surge o “Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento”, atualmente designado por “Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Em 2000, foram criadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC).

Desde que foi criado em 1992, o SNF é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que entendido como necessário.

Atualmente, o SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P. que o coordena, e por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) localizadas em Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, duas em Lisboa, na Faculdade de Medicina e na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e uma em Faro. Cada URF promove ações de formação junto dos notificadores e receciona e avalia as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas que são da sua responsabilidade (18).

Para comemorar os 25 anos de Farmacovigilância em Portugal, decorreu no dia 10 de Dezembro de 2018 o Simpósio "Inovação em Farmacovigilância", no qual foi debatido o Sistema Nacional de Farmacovigilância e a sua evolução. Neste simpósio estiveram representados a maioria dos profissionais de saúde participantes no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF): Unidades Locais de Saúde, profissionais de saúde, cidadãos e titulares de AIM.

1.4. Sistema de Farmacovigilância Europeu

1.4.1. Subnotificação de reações adversas

O problema da subnotificação é comum nos mais diversos países, não sendo um problema exclusivo Português. A correção da subnotificação é um processo difícil, sendo que a sua

extensão é desconhecida podendo variar de país a país. Mesmo em centros estabelecidos, o número de reações graves notificadas pode não ser superior a 10%. Muitos dos países que participam há muitos anos no Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS recebem anualmente 200 ou mais reações adversas por milhão de habitantes que têm como fonte apenas 10% dos médicos do seu país. Em muitos outros países, no entanto, as taxas de notificação são muito menores.

O problema da subnotificação prende-se pelo fato de esta atrasar a deteção do sinal e causar subestimação da dimensão de um problema que pode ser potencialmente grave. No entanto, na deteção de sinais, não apenas a quantidade, mas também a relevância dos factos e a qualidade dos dados são importantes (3,19).

Muitos médicos preferem não notificar reações adversas, por diversos motivos, sendo que na sua essência o problema da subnotificação é uma questão técnica e psicológica (3,20).

Para minimizar os problemas da subnotificação, os estados membros começaram a permitir a notificação de reações adversas pelos doentes. Em Portugal, o utente pode notificar através do Portal RAM, disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>.

1.5. Base de dados europeia de notificação de reações adversas medicamentosas suspeitas (EudraVigilance)

1.5.1. Sistematização de terminologia – o dicionário MedDRA

O Dicionário Médico para Actividades Regulamentares (MedDRA), é um dicionário com terminologia médica padrão e específica que serve para facilitar, a nível internacional, a partilha de informações regulamentares sobre produtos médicos usados por seres humanos. Surgiu em 1999, através do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), como terminologia multilingue e especializada, primeiro em Inglês e Japonês, tendo sido acrescentado mais idiomas ao longo do tempo, como sendo o Chinês, Checo, Holandês, Alemão, Italiano, Português e Espanhol. Esta terminologia surgiu como terminologia *standard*, para que fosse possível codificar dados e analisá-los (18).

A estrutura do MedDRA é uma estrutura lógica, sendo constituída por uma hierarquia de cinco níveis, dispostos de uma forma específica. O nível mais específico é designado por "Termos de Nível mais Baixo" ou na sua versão em Inglês "*Lowest level Terms*" (LLTs) (18).

Todos os termos MedDRA têm um código numérico único, que é traduzido a partir do termo *standard* (Inglês) para os diferentes idiomas disponíveis (18).

Este dicionário pode ser utilizado nas mais diversas situações como sendo eventos médicos individuais ou algo que envolva órgãos, etiologia, de acordo com a sua estrutura hierárquica. Este dicionário foi pensado para ser utilizado no registo, documentação e monitorização de segurança de produtos durante o processo de autorização de introdução no mercado (18).

O dicionário MedDRA é essencial para garantir a consistência da análise de dados e é um requisito regulamentar, sendo atualizado constantemente (22).

Uma das funções deste dicionário é a deteção de sinal e monitorização de síndromes clínicos cujos sintomas compreendem inúmeros sistemas ou órgãos, recorrendo à sua hierarquia multiaxial. Outro dos pontos fortes deste dicionário é o facto de permitir a comunicação de eventos adversos, sendo por isso uma parte integrante dos padrões de submissão eletrónicos da ICH: documento técnico comum eletrónico (eCTD) que corresponde à norma de orientação ICH M8) (23) e relatório de casos individuais de segurança (ICSR) que se pode encontrar na norma de orientação ICH E2B (24).

São estes dois últimos pontos que são essenciais para a análise de dados que será feita mais a frente.

1.6. A base de dados europeia

A base de dados europeia é um sítio na internet que permite o acesso a notificações de efeitos secundários suspeitos e que permite a procura de dados por medicamento ou por nome da substância ativa. Estes dados são extraídos da EudraVigilance, que é um sistema concebido para a recolha de notificações de efeitos secundários suspeitos, utilizado para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos durante o seu desenvolvimento e para monitorizar a sua segurança após a obtenção da Autorização de Introdução no Mercado no Espaço Económico Europeu (25).

A sua composição permite a notificação eletrónica de suspeitas de reações adversas relacionadas com medicamentos e uma análise efetiva dos dados. Assim, é possível fazer a deteção antecipada de possíveis problemas de segurança. Este sistema é um sistema expedito que contém diferentes componentes, conforme se encontra esquematizado na Figura 3.

A responsabilidade pela transmissão eletrónica dos casos pertence ao Titular de AIM e aos patrocinadores que são os responsáveis pela instalação e operação de *software*.

Os dados da EudraVigilance relativos aos medicamentos autorizados são analisados numa base regular, com uma frequência de duas em duas semanas ou de quatro em quatro semanas.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) avalia os sinais da EudraVigilance, podendo recomendar a tomada de ações regulamentares em conformidade.

A EudraVigilance é utilizada pelas autoridades regulamentares dos medicamentos no Espaço Económico Europeu (EEE), a Agência Europeia e as empresas farmacêuticas com autorizações de introdução no mercado no EEE.

A *gateway* do EudraVigilance suporta todo o processo de transmissão eletrónica de dados (EDI), que é baseado na troca segura de mensagens de segurança entre um remetente e um recetor. Estas mensagens de segurança contêm relatórios de segurança de casos individuais (ICSRs). Depois de se iniciar o processo, o Titular de AIM recebe uma mensagem de confirmação que valida a receção do caso e conclui o processo EDI (26).

Esta aplicação da Web EudraVigilance (EVWEB) é a interface para o sistema de gestão do banco de dados EudraVigilance (EDBMS) e vai permitir aos utilizadores registados criar, enviar e ver os ICSRs. O EVWEB também permite a sua consulta pelos utilizadores (26).

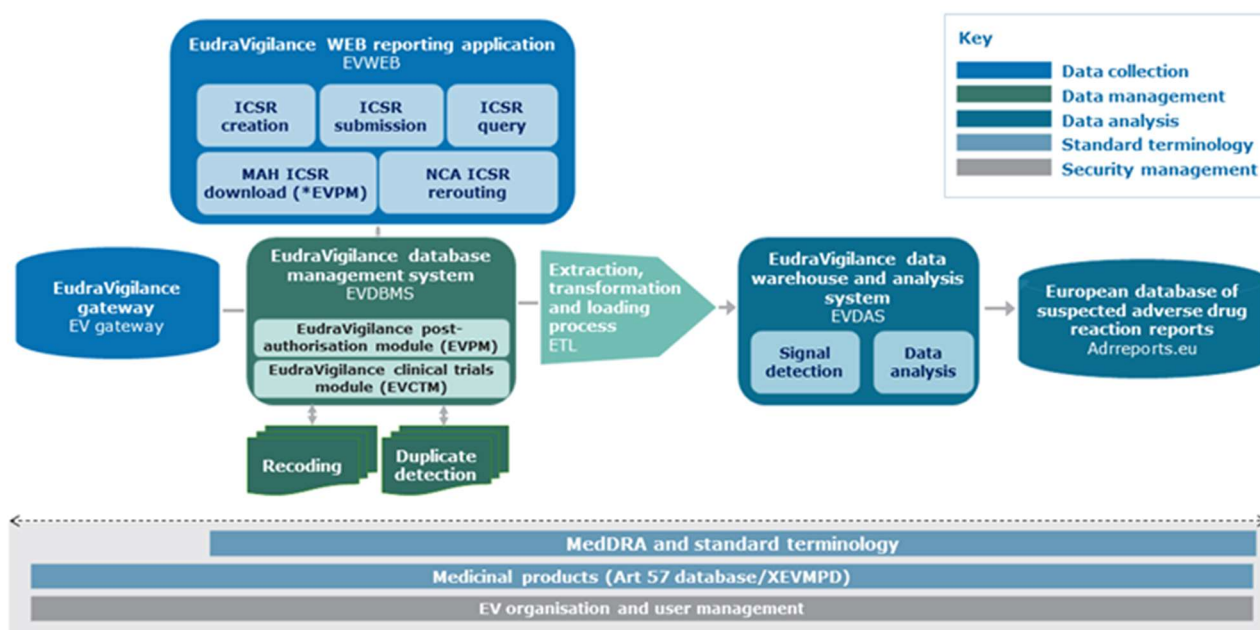


Figura 3 – Componentes do sistema Eudravigilance (25).

O sistema de gestão de dados EudraVigilance (EDBMS) inclui um Módulo designado por Módulo de pós-autorização EudraVigilance (EVPM), que é destinado à recolha de ICSRs relacionados com todos os medicamentos autorizados na União Europeia; o módulo de ensaios clínicos EudraVigilance (EVCTM) dedicado à recolha de ICSRs de suspeitas de reacções adversas graves inesperadas (SUSARs). Assim, o EDBMS é a fonte de dados que permite a análise de dados EudraVigilance (EVDAS) (26).

Cada caso individual (ICSR) na EudraVigilance refere-se geralmente a um único doente; um caso individual é constituído por, pelo menos, uma notificação, a chamada notificação inicial, que pode ser complementada por notificações de seguimento (26).

Uma notificação, incluindo uma lista ou um formulário de notificação de segurança sobre casos individuais, mostra os efeitos secundários relacionados com casos espontâneos incluídos na EudraVigilance, já que o medicamento ou a substância ativa foi autorizado(a) para utilização no EEE (27).

Um caso espontâneo pode referir-se a efeitos secundários graves e/ou não graves. Um efeito secundário é classificado de «grave» ou «não grave» quando o notificador suspeita que um medicamento ou substância ativa autorizado(a) causou ou contribuiu (por exemplo, por interação com um ou mais medicamentos) para o acontecimento.

Um efeito secundário é classificado como grave quando:

- a) Provoca a morte;
- b) Coloca a vida em risco;
- c) Motiva internamento ou prolonga o internamento existente;
- d) Resulta em deficiência/incapacidade persistente ou significativa (de acordo com a avaliação do notificador);
- e) É uma anomalia congénita/defeito à nascença;
- f) Resulta noutras patologias clinicamente importantes.

O número apresentado corresponde sempre ao número total de efeitos secundários graves/não graves notificados até ao fim da semana anterior. Os números são atualizados todas as segundas-feiras *online*.

Tanto as empresas farmacêuticas titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos, como as autoridades nacionais reguladoras dos medicamentos no EEE são legalmente obrigadas a submeter à EudraVigilance notificações de efeitos secundários suspeitos. Esta obrigação inclui as notificações recebidas da parte dos profissionais de saúde e dos doentes. No entanto, os efeitos secundários não graves que ocorrem fora do EEE estão excluídos deste procedimento.

A notificação via internet não inclui notificações resultantes de estudos (por exemplo, ensaios clínicos ou estudos sem intervenção) nem outros tipos de notificações (ou seja, notificações exclusivamente espontâneas).

Existe uma lista de casos que fornece uma visão geral dos casos individuais relacionados com um medicamento/uma substância ativa em particular, bem como os efeitos secundários suspeitos associados num formato de tabela e em conformidade com a legislação da UE em matéria de proteção de dados pessoais.

Para que seja possível aceder aos dados obtidos através do EudraVigilance, é necessário aceitar a declaração de exoneração de responsabilidade.

Esta declaração de exoneração de responsabilidade contém informação diversa e encontra-se detalhada em <http://www.adrreports.eu/pt/disclaimer.html> (12).

Depois de aceitar esta declaração de exoneração de responsabilidade, é possível então aceder aos dados atualizados conforme mencionado anteriormente, sob a forma de notificação. A apresentação dos dados é composta por 7 separadores, que se encontram disponíveis em <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>:

No separador 1, podem ser visualizados os números de casos individuais.

Este separador permite visualizar o total corrente de casos individuais identificados na EudraVigilance até ao final da semana anterior em que é consultado, e apresenta informações relativas ao número de casos individuais por faixa etária, sexo e origem geográfica, conforme se encontra na Figura 4.

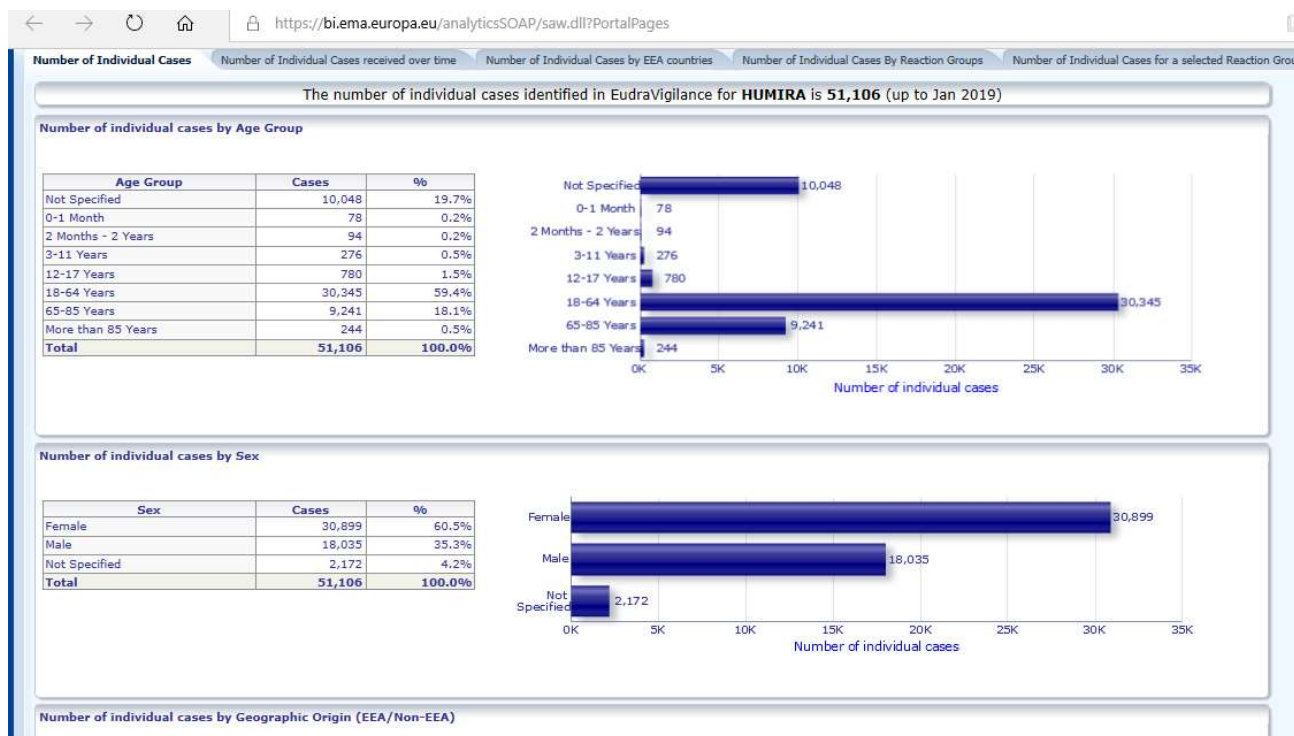


Figura 4 – Número de Casos Individuais notificados para o medicamento Humira (12).

No separador 2 podemos encontrar o número de casos individuais recebidos ao longo do tempo, ou seja, o número de casos individuais recebidos ao longo dos últimos 12 meses por origem geográfica. É possível também observar uma linha de tendência que indica o número total de casos individuais, bem como o sentido da sua progressão (Figura 5).



Figura 5 – Número de Casos Individuais notificados para o medicamento Humira ao longo do tempo (12).

No separador 3 estão descritos os números de casos individuais por países do EEE. O mapa apresenta a distribuição de frequência relativa do número total de casos individuais em cada país, sendo que o gráfico apresenta o número total de casos individuais em cada país (Figura 6).

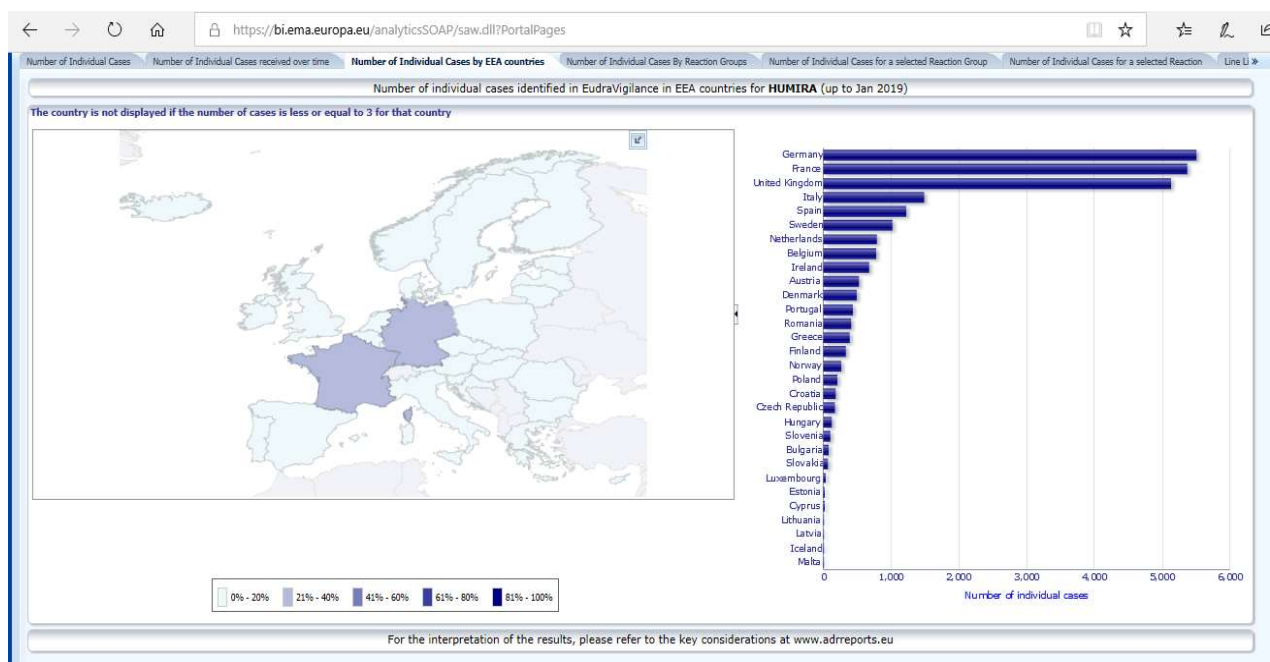


Figura 6 – Número de Casos Individuais notificados para Humira por país (12).

No separador 4 é possível obter o número de casos individuais por grupos de recções.

Os grupos de recções baseiam-se através da classificação do efeito secundário (também conhecido como reacção adversa medicamentosa), utilizando o dicionário MedDRA, conforme mencionado anteriormente. Estão disponíveis cinco tipos de visualização que apresentam o número de casos individuais por grupos de recções: por faixa etária, sexo, gravidade, grupo de notificadores e origem geográfica.

No separador 5 podemos encontrar o número de casos individuais para um grupo de reacções seleccionadas, tendo como base, novamente o dicionário MedDRA.

Estão disponíveis três formas de apresentação relativamente ao grupo de reacções seleccionado: a primeira apresenta os dados por faixa etária e sexo, a segunda por grupo de notificadores e a terceira por origem geográfica.

No separador 6 podem ser observados os números de casos individuais para uma reacção seleccionada, definida pelo utilizador. A reacção corresponde à reacção suspeita notificada pelo notificador; como tal, este separador inclui o nível de informação mais detalhado.

Por último, o separador 7 apresenta a lista de casos individuais baseada na selecção de condições de filtragem. Sendo que também é possível também aprofundar esta análise por sistema de classe de órgãos.

1.7. Métodos usados em Farmacovigilância

1.7.1. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos fornecem informações de segurança numa fase pré-introdução no mercado. Os RCT (*randomized controlled trials*) estão considerados no topo da hierarquia da evidência no que se refere a eficácia. No entanto, o seu papel nas questões de segurança está menos bem estabelecido, dadas as limitações, nomeadamente no que se refere ao tempo de exposição e ao número de participantes. Os ensaios clínicos têm duração relativamente curta e, por vezes, taxas de descontinuação precoce significativas, não permitindo reconhecer reacções adversas tardias; ao número limitado de participantes (conforme já mencionado anteriormente), que geralmente não permite identificar reacções adversas que ocorrem de forma rara; à selecção de participantes, que não reflete habitualmente todas as características da população em que o medicamento vai ser usado; à quebra de ocultação que pode ser desencadeada pela ocorrência

de uma reação adversa; ao desenho do ensaio clínico, predominantemente dirigido à avaliação de eficácia e com menor poder para avaliar a segurança (28,29).

1.7.2. Notificação Espontânea

Os sistemas de análise de notificações espontâneas de suspeita de reações medicamentosas (RAMs) são um instrumento valioso na deteção de reações adversas medicamentosas que não tinham sido encontradas no momento da sua comercialização.

Os relatórios de eventos adversos (EAs) associados a um medicamento não são necessariamente verdadeiras RAMs, isto é, podem ser temporariamente associadas a um medicamento, mas não causadas pelo medicamento em si.

Veja-se a atual definição do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) VIII de sinal com causalidade suspeita: “Informações que surgem de uma ou várias fontes (tais como observações e ensaios clínicos), que sugerem uma nova associação com causa potencial ou um novo aspeto de uma associação, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, que é considerado com suficiente probabilidade de justificar a ação de verificar”.

De acordo com Bate (30), as informações clínicas são frequentemente limitadas a relatórios e a avaliação de casos secundários nem sempre é possível. Também nem todas as RAMs que ocorrem são atribuídas a uma indução por fármacos, e mesmo aqueles fármacos que são considerados suspeitos não são necessariamente notificados.

É preciso também pensar que poderão ocorrer RAMs entre medicamentos e suplementos alimentares, mas tipicamente os utentes não comunicam ao médico a utilização de suplementos alimentares.

1.7.3. Registos Clínicos

Os registos clínicos são o histórico de um doente e que permitem ao médico uma rápida revisão sobre o estado de saúde do mesmo, e são também uma preciosa ajuda à prática clínica, auxiliando e promovendo o raciocínio clínico, permitindo arquivar as impressões subjetivas e os dados objetivos, servindo de suporte clínico e legal e constituindo uma base importantíssima para o processo de formação e investigação em Medicina (31–33).

A codificação permite harmonizar e uniformizar, ou categorizar com um código as diversas expressões pessoais que o doente relata e os diferentes procedimentos que são efetuados em determinado caso clínico ou outros tipos de avaliações diagnósticas. De uma forma

generalizada, a classe médica, a nível da Medicina Geral e Familiar, aderiu aos diferentes sistemas informáticos de registos clínicos como por exemplo o RSE (Registo de Saúde Eletrónico). O RSE permite a reunir informação essencial de cada Cidadão para a melhoria da prestação de cuidados de saúde sendo que o RSE é construído por dados clínicos recolhidos eletronicamente para cada Cidadão e produzidos por entidades que prestam cuidados de saúde.

Para a maior parte dos médicos de família portugueses, os tempos dos registos clínicos escritos em papel já são um passado longínquo (31–33).

Assim, se pensarmos numa grande quantidade de dados, rapidamente podemos associar dados a algoritmos informáticos e matemáticos que permitem oferecer novas oportunidades para resolver a dimensão da quantidade de informação gerada por estes registos. A informação proveniente dos registos clínicos, é especialmente rica e apresenta um enorme valor potencial para uma sistematização da informação.

O RSE permite o registo e partilha de informação clínica entre o utente, profissionais de saúde e entidades prestadoras de serviços de Saúde, de acordo com os requisitos da Comissão Nacional de Proteção de Dados (Autorização n.º 940/2013). É de notar que a existência do projeto europeu epSOS, vem permitir que através do RSE um médico de outro país da União Europeia consulte o Resumo Clínico Único do utente, mediante a sua autorização prévia.

O epSOS tem como objetivo projetar, construir e avaliar uma infraestrutura de serviços que demonstre a interoperabilidade entre os registos eletrónicos de saúde sistemas na Europa.

É fácil perceber a utilidade deste tipo de partilha de informação e a potencialidade que os algoritmos aplicados a esta informação apresentam, ao permitirem uma análise rápida de grandes volumes de dados, com esforço humano mínimo e com um custo relativamente baixo. É também possível a monitorização quase em tempo real e intervenção rápida de algum desvio ao sistema que possa ser considerado grave (34).

1.7.4. Métodos Complementares dos SNE

Os sistemas de monitorização intensiva recolhem informação sobre eventos adversos que ocorram numa coorte a quem é prescrito determinado(s) medicamento(s) de interesse, e durante um determinado espaço no tempo. Este facto, permite estimar taxas de incidência, uma vez que se conhece a quantidade de doentes a quem foi feita a prescrição. Estes métodos envolvem estudos observacionais prospetivos em que é selecionada uma coorte de indivíduos expostos a um medicamento em estudo e o registo de qualquer evento experienciado pelos doentes, independentemente de ser considerado relacionado com o medicamento em questão ou não.

Pode também ocorrer uma notificação espontânea, na qual os profissionais de saúde que lidam com determinado grupo de doentes (por exemplo, tuberculose ou com infeção VIH) estão mais despertos e sensibilizados para notificar eventos relacionados com determinadas questões de segurança relativas à utilização dos medicamentos prescritos nesse contexto. Existem também registos obrigatórios como sendo por exemplo o registo de doentes reumáticos (Reuma.pt) (35), que não sendo propriamente obrigatório é fortemente aconselhado a preencher pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia e doenças de notificação obrigatória (36). As doenças de notificação obrigatória foram definidas pela Direção Geral de Saúde (DGS) por despacho onde se identifica quais as doenças transmissíveis de notificação obrigatória e outros riscos para a saúde pública que devem ser abrangidos pela rede de informação e comunicação estabelecida pelo Sistema Nacional de Informação de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) (37).

Na Figura 7 é feito um sumário das principais forças e fraquezas dos principais métodos de notificação utilizados em Farmacovigilância.



Figura 7 – Forças e fraquezas dos principais métodos utilizados em Farmacovigilância.

1.8. Gestão do sinal

1.8.1. O Comitê para a Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC)

O PRAC é um comitê composto por dois elementos de cada Estado Membro, cinco membros nomeados pela Comissão Europeia, dois membros em representação dos profissionais de saúde, nomeados pela Comissão Europeia, e dois membros em representação de associações de doentes, também nomeados pela Comissão Europeia, após consulta ao Parlamento Europeu.

As responsabilidades do PRAC são:

- Avaliação dos dados de segurança submetidos durante as atividades pré e pós-autorização,
- Avaliação dos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS),

- Avaliação e negociação dos PGR,
- Imposição de medidas temporárias, através da Comissão Europeia, para proteção dos doentes, sempre que o PRAC considere que determinado medicamento já não é suficientemente seguro ou benefício terapêutico significativo,
- Avaliação e concordância ou objeção relativamente a protocolos de *Post-authorisation safety studies* (PASS), a serem levados a cabo em mais do que em Estado Membro,
- Criação e manutenção de uma lista única calendarizando a submissão de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) por titular de AIM,
- Criação e manutenção de uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Estas atividades podem ser sumariadas na Figura 8:

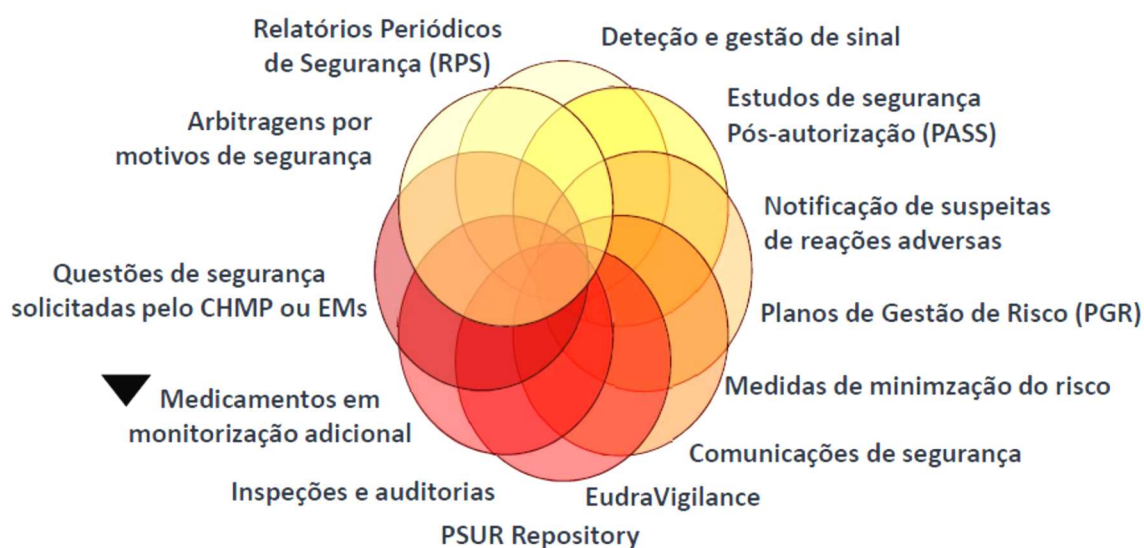


Figura 8 – Atividades desenvolvidas pelo PRAC (38).

O PRAC enquanto comité da EMA tem um papel central na avaliação científica e na tomada de decisões em relação à gestão de sinais a nível da UE. O PRAC deve rever periodicamente as metodologias utilizadas para determinar o valor de um sinal e publicar recomendações, conforme adequado (Regulamento de Execução, artigo 20.º, n.º 3). De acordo com a legislação, o valor de um sinal deve ser determinado através de uma metodologia reconhecida tendo em conta a relevância clínica, a força quantitativa da associação, a consistência dos dados, a relação exposição-resposta, a plausibilidade biológica, as evidências experimentais, possíveis analogias e a natureza e qualidade dos dados.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) é responsável por dar prioridade e avaliar os sinais e emitir recomendações subsequentes sobre medicamentos autorizados na União Europeia, incluindo medicamentos autorizados a nível nacional e central.

As recomendações do PRAC podem incluir uma ou uma combinação das seguintes conclusões:

- Não haver necessidade de mais avaliações ou ações no momento;
- Existir a necessidade de informações adicionais, incluindo: monitorizar qualquer informação que surja e que seja pertinente quando esta estiver disponível; promover uma análise adicional no EudraVigilance ou noutras fontes de dados; pedir dados adicionais ao titular da autorização de introdução no mercado para que seja incluído no relatório periódico de segurança posterior (PSUR) ou apresentar um RPS ad-hoc; um estudo de segurança pós-autorização (PASS) promovido pelo titular da autorização de introdução no mercado;
- Implementação de uma ação regulamentar, como por exemplo: atualização do resumo das características do produto e folheto informativo e / ou plano de gestão de riscos através da submissão de uma alteração aos termos de AIM; restrições de segurança urgentes (39).

1.9. Processos de gestão do sinal ao nível do estado membro e a nível europeu

A legislação aprovada pela União Europeia em 2012 introduziu requisitos regulamentares para a gestão de sinal. Encontram-se descritos no Regulamento de Execução (RE) com mais detalhe, as atividades que devem ser realizadas e a respetiva atribuição de responsabilidades (40).

O regulamento de Execução também define que a gestão do sinal consiste nas seguintes atividades (40):

- Detecção de sinal
- Validação de sinal
- Confirmação de sinal
- Análise e priorização de sinais
- Avaliação de sinal
- Recomendação para ação.

Para algumas destas atividades, é possível encontrar no Regulamento de Execução (RE) definições ou explicações, enquanto outras se encontram explicadas no Módulo GVP IX (41) e no documento de Perguntas e Respostas da EMA sobre a gestão de sinais (42). De notar que a terminologia utilizada no processo de gestão de sinal na União Europeia poderá

ser diferente da terminologia utilizada na literatura científica (43,44). Por exemplo, em artigos científicos, o termo "verificação" de um sinal é utilizado frequentemente e não o termo validação. A orientação do CIOMS VIII, por exemplo, define o termo "sinal verificado" como "um sinal de causalidade suspeita, que foi verificado por sua natureza ou fonte ou por estudos formais de verificação". As atividades de gestão de sinal são frequentemente descritas como um processo linear, tal como mencionado anteriormente e como esquematizado na Figura 9 consistindo em diferentes etapas a serem concluídas em uma ordem sequencial (como é o caso no IR, por exemplo), mas é um desafio separar as diferentes etapas e não é viável atribuir um tempo sequência ou ordem em que devem ser concluídas. O Módulo GVP IX permite uma flexibilidade que pode ser necessária durante todo o processo. O papel das diferentes partes interessadas em todo o processo de gestão do sinal, conforme descrito na legislação atual, é mostrado na Figura 9.

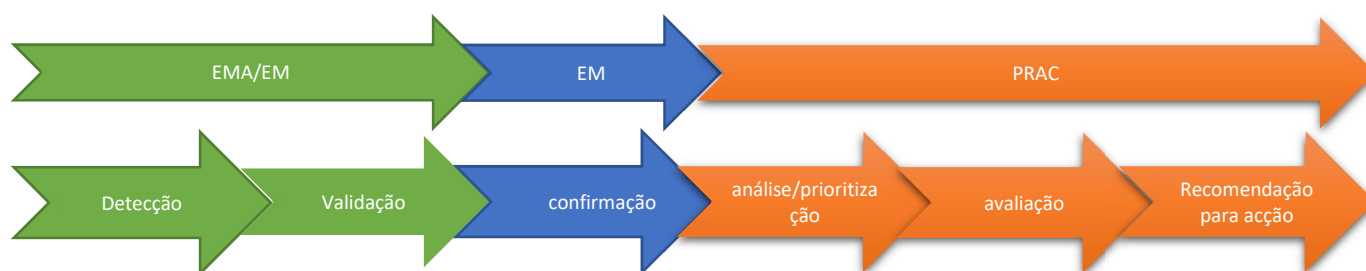


Figura 9 – Componentes do sistema Eudravigilance. Adaptado de (26)

1.9.1. Sinal em Farmacovigilância

Embora o termo “sinal” tenha vindo a ser utilizado amplamente na área de Farmacovigilância desde há anos, a sua definição tem vindo a evoluir.

A terminologia mais recentemente foi definida pelo Grupo de Trabalho VIII do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS VIII) que definiu um sinal de segurança do medicamento da forma seguinte (45):

“Informações que surgem de uma ou várias fontes (incluindo observações e experiências), que sugerem uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspeto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, julgado como tendo probabilidade suficiente para justificar a ação de verificação”.

A terminologia pode ter impactos profundos na clareza e consistência na comunicação sobre segurança de medicamentos aos doentes, prescritores, fabricantes e entidades competentes (45) e, portanto, deve existir uma definição comum e clara do que é um sinal de segurança.

1.9.2. Detecção de Sinal

A detecção de sinal é “um processo de monitorização de dados de segurança pós-comercialização para informações que sugerem uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspeto de uma associação conhecida entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, considerado como sendo de probabilidade suficiente para justificar uma ação de verificação” (46). Para que haja detecção do sinal, utilizam-se frequentemente uma combinação de métodos estatísticos e revisão de relatórios de segurança de casos individuais, bem como qualquer outra fonte relevante de informação (por exemplo, literatura científica).

Os Estados Membros (EM) têm sistemas para monitorizar as RAMs e realizar a detecção de sinais em bases de dados nacionais, bem como no EudraVigilance. Os métodos para detecção de sinal nas bases de dados nacionais variam entre os diferentes EMs. A detecção do sinal no EudraVigilance é efetuada através da ferramenta de relatório de monitorização de reações eletrónicas (eRMR), conforme disponibilizada pela EMA (46). Note-se que para efeitos de medição da combinação fármaco-evento (RAM), existe um método, designado por razão de notificação proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) que é um método que mede a proporção de notificações na base de dados que contém uma combinação específica de evento-fármaco e compara essa proporção com o das notificações com o mesmo evento, mas com o restante dos medicamentos, na mesma base de dados. Se o PRR para uma combinação particular de fármaco-evento (RAM) é significativamente alta, e não é uma reação reconhecida, pode representar um sinal. De seguida, mostra-se como exemplo um Relatório de Monitorização Electrónico (Tabela 1).

Tabela 1 – Exemplo de um relatório de monitorização eletrónico (47).

Termo SOC	Termo Preferido	Nova Fatal	Total Fatal	Nova EEA	Total EEA	Nova Não EU	Total Não EU	PRR (-)	PRR	PRR (+)	Nova EC	Total EC	Pediátrico Novo	Total Pediátrico
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	0	0	0	0	2	4	0.06	0.16	0.44	0	0	0	0
	Cardiopati as	0	1	0	0	1	5	0.32	0.76	1.83	0	0	0	0
	Insuficiên cia Cardivasc ular	0	0	1	2	0	0	1.37	5.50	22.05	0	0	0	0
	Palpitaçõe s	0	0	1	5	2	11	0.65	1.39	2.26	0	0	0	0
	Taquiarrit mias	0	0	1	1	0	0	0.29	2.08	14.79	0	0	0	0
	Taquicard ia	0	0	3	3	0	2	0.11	0.26	0.63	0	0	0	0

PRR(-) e PRR (+) representam os limites inferiores e superiores do intervalo de confiança a 95%. Os cálculos de PRR (-), PRR e PRR(+) serão apresentados na secção 1.9.9

Existem dois métodos de abordagem à análise da deteção do sinal:

- A deteção do sinal qualitativo, na qual se faz uma análise caso a caso;
- A deteção do sinal quantitativo, através de métodos de desproporcionalidade.

Existem algumas diferenças nestes dois tipos de abordagem. Enquanto na abordagem caso a caso, tem-se em especial atenção a notificação individual (que depende da experiência do notificador e do avaliador) e os sinais referem-se a casos que são selecionados e aos quais é atribuída um nexo de causalidade, nos métodos de desproporcionalidade todas as notificações apresentam um contributo igual e a janela de referência é constituída apenas uma parte dos dados, sendo que existe uma dependência estatística.

Também na abordagem quantitativa e qualitativa a notificação pode ser feita em *Odds Ratio* (OR) ou Risco Relativo (RR). A Figura 10 esquematiza o mencionado anteriormente.

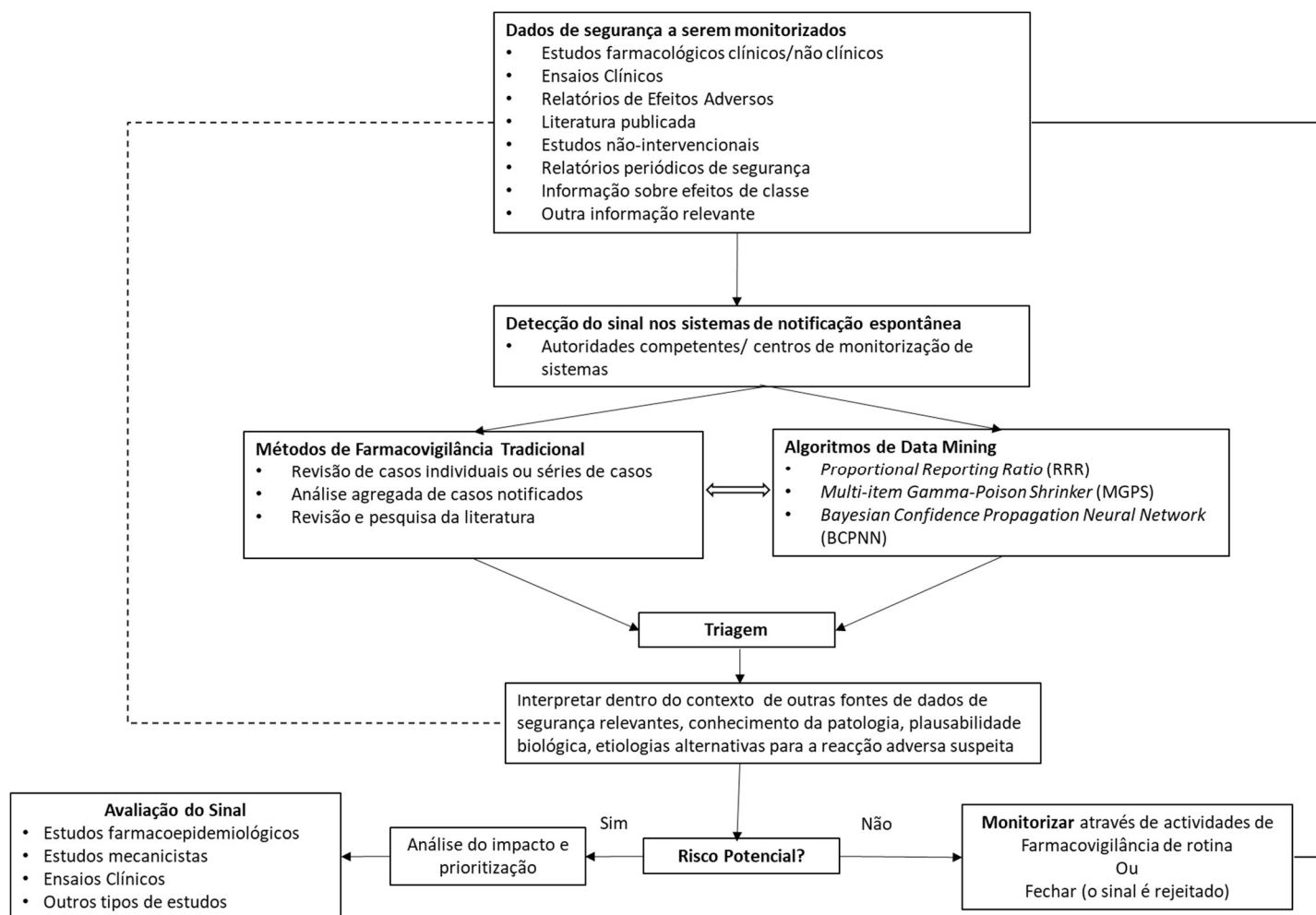


Figura 10 – Esquematisação das atividades e métodos estatísticos utilizados para deteção do sinal (45).

1.9.3. Validação do sinal

O processo de validação dos dados que suportam um sinal detetado é utilizado para determinar se a documentação disponível contém evidências suficientes que possam demonstrar a existência de uma nova relação, com causa potencial ou um outro aspeto de uma relação já conhecida e, por isso, pode suscitar uma análise adicional do sinal, tal como descrito no Regulamento de Execução (40). Importa também esclarecer que a maioria dos EMs têm um passo de validação de sinal, e que no futuro, seria desejável uma harmonização de processos e métodos de validação em todos os EM. Mas, nem todos os EM dispõem dos mesmos recursos, e é algo que é necessário ponderar. Inúmeros desafios foram identificados no que diz respeito à validação de sinal, tais como o acesso limitado à documentação, a imitação das informações incluídas nos ICSRs, a falta de recursos dos EMs, a falta de conhecimento especializado dos avaliadores e a dificuldade na interpretação das definições no Módulo GVP IX (46).

1.9.4. Priorização do sinal

Os titulares de autorização de introdução no mercado, as autoridades nacionais competentes e a Agência devem monitorizar continuamente os dados constantes da base de dados EudraVigilance, a fim de apurar se existem novos riscos ou se os riscos existentes se alteraram e se esses riscos têm impacto na relação benefício-risco do medicamento. Devem igualmente validar e confirmar os sinais, conforme adequado, com base na análise dos relatórios de segurança de casos individuais, dos dados agregados provenientes dos sistemas de vigilância ativa ou de estudos, literatura ou outras fontes de dados. Por conseguinte, é necessário estabelecer requisitos comuns para a deteção de sinais, clarificar as responsabilidades de monitorização dos titulares de autorização de introdução no mercado, das autoridades nacionais competentes e da Agência, explicitar o processo de validação e confirmação dos sinais, se aplicável, e especificar o processo de gestão dos sinais (40).

A priorização do sinal é “um processo contínuo realizado através de todo o processo de gestão de sinal, que tem como objetivo identificar os sinais com um potencial impacto na saúde pública, ou que podem afetar significativamente o perfil risco-benefício do medicamento e, portanto, requer atenção urgente e atuação rapidamente” (46). Assim, para determinar se a evidência que sustenta um novo "sinal" é importante, o sinal deve ser validado com uma metodologia que leve em consideração vários aspetos, tais como (48):

- Relevância clínica, como por exemplo:
 - Força da evidência entre a associação causal entre o fármaco e a RAM (número de notificações, nível de exposição à população, associação temporal, mecanismos plausíveis, suspensão/ re-exposição, explicações alternativas;
 - Gravidade e severidade da RAM e seus resultados
 - Novidade da RAM
 - Interações fármaco-fármaco
 - RAMs que se detetam em populações especiais (grupos pediátricos, idosos, com morbilidades hepáticas ou renais)
- Conhecimento prévio:
 - A informação já se encontra descrita no resumo das características do medicamento
- Disponibilidade de outras fontes relevantes de informação que forneçam um conjunto importante de dados sobre a mesma associação fármaco-RAM

A priorização do sinal é uma etapa da gestão de sinal que é feita pelos EMs em todo o processo de gestão do sinal, sendo que alguns dos EMs possuem um processo já devidamente estruturado (46). Alguns EMs realizam a deteção e validação do sinal a nível nacional e, posteriormente, introduzem o sinal na Ferramenta de Rastreabilidade de Questões de Farmacovigilância da Europa (EPITT).

No Regulamento de Execução (40), este processo é da responsabilidade do PRAC. É através do resultado final obtido por estes dados que os sinais são ou não discutidos no PRAC e sobre os quais se emitem ou não recomendações.

1.9.5. Confirmação do sinal

Para confirmar um sinal é necessário confirmar os dados que sustentam o sinal detetado e, verificar que a documentação disponível contém evidências suficientes que demonstram a existência de uma nova associação potencialmente causal ou um novo aspeto de uma associação conhecida e, como tal, justifica uma análise adicional do sinal (49).

1.9.6. Avaliação do sinal

A separação das etapas de validação e avaliação do sinal não é fácil e a incerteza sobre como manter o foco correto durante as diferentes etapas da gestão do sinal pode tornar-se um desafio importante (3).

Para a avaliação do sinal, a falta de recursos humanos e a necessidade de formação adicional dos avaliadores também foram identificados como aspetos importantes (3).

O resultado da avaliação do sinal, tal como mencionado anteriormente, podem ser o seguinte:

- Não haver necessidade de mais avaliações ou ações no momento;
- Existir a necessidade de informações adicionais, incluindo: monitorizar qualquer informação que surja e que seja pertinente quando esta estiver disponível; promover uma análise adicional no EudraVigilance ou noutras fontes de dados; pedir dados adicionais ao titular da autorização de introdução no mercado para que seja incluído no relatório periódico de segurança posterior (PSUR) ou apresentar um RPS ad-hoc; um estudo de segurança pós-autorização (PASS) promovido pelo titular da autorização de introdução no mercado;
- Implementação de uma ação regulamentar, como por exemplo: atualização do resumo das características do produto e folheto informativo e / ou plano de gestão de riscos através da submissão de uma alteração aos termos de AIM; restrições de segurança urgentes (38).

1.9.7. Relatórios de Interesse Especial

Este tipo de relatórios, os designados relatórios de interesse especial procedem de estratégias, que apesar de limitadas, foram implementadas para deteção de sinais em populações especiais como crianças e idosos e para vacinas, medicamentos biológicos, erros de medicação, exposição ocupacional e abuso de medicamentos (46).

1.9.8. Tratamento Estatístico do Sinal

A Farmacovigilância tem evoluído significativamente nos últimos anos. Nos últimos anos, a ênfase relativa às atividades de Farmacovigilância tem vindo a mudar progressivamente. No início da Farmacovigilância, a maioria dos departamentos de Farmacovigilância das empresas encontrava-se focada nos relatórios de eventos adversos individuais (os casos individuais relatórios de segurança ou ICSRs) e nos Relatórios Periódicos de Segurança, dando menor atenção à análise sistemática e à revisão dos eventos adversos agregados.

A aplicação e desenvolvimento de vários métodos estatísticos e a sua aplicação às diversas bases de dados de eventos adversos (EA), que são de larga escala, permitiram identificar a desproporcionalidade na notificação de combinações específicas de produto-EA e distribuições marginais como sendo o ruído de fundo (45).

O tratamento dos casos está regulamentado com a notificação de ICSRs às autoridades competentes. A evolução da regulamentação permitiu analisar a informação com outros olhos e surgiu a gestão de risco, levando a que os titulares de autorização no mercado e patrocinadores de ensaios clínicos tivessem aumentado a sua prioridade na deteção de sinal e gestão de risco.

Devido ao volume e complexidade dos dados de eventos adversos sujeitos à deteção de sinais de segurança, foram desenvolvidos vários métodos estatísticos que permitem monitorizar rotineiramente os dados obtidos e que serão abordados de seguida.

1.9.9. Medidas de desproporcionalidade

Os algoritmos de desproporcionalidade foram criados devido à falta de dados de exposição.

A partir destas medidas é possível trabalhar os dados de modo a produzir um sinal. Alguns destes podem ser utilizados tanto nas empresas como pelas autoridades para gerar sinal, o que poderá ser considerado uma vantagem dado a variabilidade dos métodos utilizados (41). Na melhor das dissertações, seria possível saber os dados de exposição de um medicamento e

comparar com a proporção de doentes que tiveram eventos adversos, de modo a que fosse possível decidir se realmente há um problema com determinado medicamento, mas, efetivamente não é possível conhecer a nossa amostra na totalidade. Como a exposição geralmente não está disponível através da notificação espontânea, foram criadas alternativas tendo como base a contagem de casos observados e esperados.

As medidas de associação baseadas em razões de proporcionalidade fornecem dados sobre a força da associação entre o fator em estudo e o seu desfecho, permitindo uma avaliação sobre uma relação de causalidade. Assim, *Proportional Reporting Ratio* (PRR) e *Reporting Odds Ratio* (ROR) são as medidas de escolha para se estudar as possíveis determinantes de patologias, sendo frequentemente utilizados em estudos de coorte e de caso-controle, respetivamente. Apesar de terem um objetivo comum de avaliar a associação entre as variáveis “fator de risco” e “desfecho”, ou seja, a probabilidade de uma ocorrência, essas medidas de associação possuem características intrínsecas e devem ser utilizadas de acordo com o tipo de estudo efetuado, conforme mencionado anteriormente (50–52).

O PRR estima a magnitude da associação entre a exposição ao fator de risco e o desfecho, indicando quantas vezes a ocorrência do desfecho nos expostos é maior do que aquela entre os não-expostos. O PRR é definido como sendo a razão entre a incidência do desfecho nos expostos e a incidência do desfecho nos não-expostos (52,53).

Tal como mencionado anteriormente, no passo de validação do sinal na EMA, é utilizado o PRR. Este método tem como base as medidas de desproporcionalidade, para a qual se identifica um evento adverso associado a um medicamento (referido como medicamento P), com maior frequência de associação com este medicamento P do que com outros medicamentos. Este aumento relativo de eventos adversos para o medicamento tem como base o número total de casos individuais (Tabela 2).

Para estes cálculos é útil a utilização de uma tabela de contingência de bases de dados de Farmacovigilância e respetivas frequências de Relatórios de Casos de Segurança Individuais (ICSRs), como sendo a da Tabela 2.

Tabela 2 – Tabela de Contigência para cálculo de POR e PRR(47,52,54)

Número de ICSRs	Com Evento Adverso (R)	Outros eventos	Total
Com Medicamento P	a	b	a+b
Sem Medicamento P	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N=a+b+c+d

Assim, nesta Tabela estão representados os seguintes valores:

- O valor **a** representa o número de casos individuais (ICSR) que foram notificados e estão base de dados, com o fármaco e a RAM em estudo.
- O valor **b** representa o número de casos individuais (ICSR) que foram notificados e estão na base de dados, com o medicamento em estudo e outras RAM diferente das anteriores.
- O valor **c** representa o número de casos individuais (ICSR) que foram notificados e estão na base de dados, com a RAM em estudo e a outros fármacos que não o que se encontra em estudo.
- O valor **d** representa o número de casos individuais (ICSR) que foram notificados e estão na base de dados, com outros fármacos que não estão em estudo e associados a outras RAMs diferentes do estudo.

Deste modo, para cálculo do PRR (52,54) (Equação 1) é utilizada a seguinte fórmula matemática:

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Equação 1 – Cálculo do PRR(52,54)

As razões de prevalência são utilizadas em estudos onde se mede prevalência em vez de incidência (como no caso de estudos transversais), pode-se utilizar-se a razão de prevalências (RP) como medida de associação. A RP possui fórmula semelhante ao PRR e seus intervalos de confiança são calculados do mesmo modo.

O sistema de análise de dados da EudraVigilance também calcula o intervalo de confiança de PRR para $\alpha=0,05$ e o desvio padrão do logaritmo de PRR é estimado com base na fórmula

$$s = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}$$

Equação 2 – Fórmula de cálculo do desvio padrão de PRR (47).

A estimativa do intervalo de confiança a 95% é dado pelo valor de $\ln(\text{PRR}) + 1,96s$ (47).

O PRR, sendo um cálculo fácil de efetuar, foi implementado primeiramente como o método de deteção de sinal. O cálculo de ROR é também um cálculo simples de executar, dando o mesmo desempenho do PRR, mas com a vantagem de permitir a utilização de modelos estatísticos mais complexos, sendo por isso a melhor escolha para o desenvolvimento futuro do sistema de EudraVigilance (eRMR e EVDAS) (47).

Assim, atualmente é utilizado o cálculo de ROR, de acordo com a tabela de contingência (Tabela 2), e tendo como base a seguinte fórmula:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Equação 3 – Cálculo do ROR (52,54).

Da mesma forma, o desvio padrão (s) calcula-se do seguinte modo:

$$s = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Equação 4 – Fórmula de cálculo do desvio padrão de ROR(47).

Esta estatística para deteção de sinal tem como princípio que quando um medicamento causa o evento, o número de relatórios observados para a combinação fármaco-evento apresenta uma tendência crescente e o ROR excede 1. Para tal, assume-se que existe uma diversidade ajustada de medicamentos no conjunto de dados, de tal forma a que a maioria dos resultados incluídos no denominador não cause o evento.

Atualmente, as recomendações da EMA aplicam os seguintes critérios ao sistema eRMR e EVDAS para definir um sinal de desproporcionalidade (47):

- O limite inferior do intervalo de confiança de 95% é maior ou igual a um;
- O número de casos individuais, é maior ou igual a 3, para substâncias ativas que se encontram listadas na lista de monitorização adicional, a não ser que o único motivo para inclusão na lista seja por pedido do Titular de AIM por motivos de estudos de segurança pós-autorização (PASS);
- O número de casos individuais com monitorização adicional é maior ou igual a 5 para as outras substâncias ativas;
- O evento pertence à lista de eventos médicos importantes (IME).

O aparecimento das Redes Bayeseianas permitiu melhorar o processo de avaliação de causalidade das notificações de RAM, em termos de tempo despendido e consistência. A utilização deste tipo de redes permite a construção de um sistema de apoio à decisão e validação do modelo. A metodologia segue o desenvolvimento de um teste de diagnóstico cujo *gold-standard* é uma introspeção global. Assim, é possível a comparação do *gold-standard* através da sensibilidade e do valor preditivo, e diminui o tempo dependido durante a avaliação da imputação do nexo de causalidade (55).

1.9.10. A abordagem Bayesiana para geração de sinal

O centro de monitorização de Uppsala faz uma monitorização frequente ao banco de dados da OMS para encontrar sinais potenciais através do seu programa de extração automática de dados, a "Rede Neural de Propagação da Confiança Bayesiana (BCPNN)". Este processo gera valores de componentes de informação (CI, em Inglês IC) para combinações fármaco-evento. Estes podem ser obtidos já como gráficos para examinar qualquer tendência ao longo do tempo. Um sinal positivo terá valores de IC mais significativos ao longo do tempo, quando são incluídos mais casos. Estes resultados estão disponíveis gratuitamente para os membros do Programa da OMS on-line, por meio da ferramenta *VigiSearch®*. Desde junho de 2013, o Centro de Monitorização de Uppsala lançou uma nova aplicação, *VigiLyze®*, que gere os dados do *VigiBase®* (banco de dados do Uppsala Center, com mais de 8 milhões de ICSR). Assim, o objetivo da utilização de redes Bayesianas em Farmacovigilância prende-se com a necessidade de melhorar o processo de avaliação de causalidade das notificações de RAMs, em termos de tempo despendido e robustez, pretendendo-se que seja um sistema de avaliação de nexo de causalidade, com possibilidade de ser validado posteriormente por introspeção global (*gold standard*) (55).

É através deste método utilizado para geração de sinal, que os dados são tratados, de acordo com os sinais gerados pelo PRAC e que são publicados no sítio da EMA em: https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=list%20of%20signals%20prac. Através desta listagem é possível analisar, tratar e perceber o tipo de sinais gerados para os medicamentos biológicos e tradicionais, quais as SOC's mais afetadas para estes dois grupos de medicamentos, e dentro da classificação Farmacoterapêutica, qual a que apresentava mais sinais gerados e ainda, dentro desta, qual a indicação terapêutica com mais sinais. Esta análise encontra-se mais detalhada no Capítulo 2 – Objetivos, desta dissertação.

1.10. Medidas de minimização de risco

As atividades de minimização de riscos podem ser divididas entre aquelas em que a redução do risco é alcançada através de informação e educação e aquelas em que se procura controlar a utilização do medicamento. Quando for óbvio que uma atividade de minimização de riscos seja necessária, principalmente através da provisão de autorização, deve-se considerar a possibilidade de monitorizar a atividade durante a fase de desenvolvimento para ver a eficácia e a adequação da medida. Quando este procedimento é efetuado, o resultado deve ser detalhado no plano de minimização de riscos (11,56).

A dificuldade em encontrar orientação precisa sobre o tipo de atividade de minimização de riscos é devido ao facto de todas as situações serem diferentes e todas as medidas de minimização de risco deverem ser consideradas a caso a caso. Na tabela seguinte encontram-se algumas medidas de minimização de risco que podem ser efetuadas.

Tabela 3 – Tipo de medidas utilizadas para minimização de risco (11,56).

Medidas informativas ou educativas	Controlo do acesso ao medicamentos
• Medidas educativas de rotina- Alteração da informação contida no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo. • Medidas educativas adicionais - Utilização de material educacional adicional.	• Estatuto legal do medicamento - Condição ou restrição imposta aquando da obtenção da AIM, relativamente à disponibilização do medicamento, como p.e.: MSRM versus MNSRM ou MSRM versus MSRM restrita a uso exclusivo hospitalar. • Controlo da dispensa- Controlo do fornecimento ao nível da Farmácia Comunitária, através do envolvimento do Farmacêutico. • Controlo da prescrição - Controlo da validade e quantidade máxima de embalagens por prescrição. • Consentimento informado e medidas dirigidas para o doente- Assinatura de um consentimento por parte do doente, que assume que teve conhecimento dos riscos inerentes à utilização do medicamento. • Programas de acesso restrito - Limitação do fornecimento do medicamento a um grupo restrito de doentes que aceitem participar num programa de vigilância específico. • Registo de doentes- Utilização dos registos de resultados de exames ou outcomes baseados no doente, de forma a verificar se as condições de utilização e recomendações escritas ao nível do RCM do medicamento estão a ser cumpridas.

1.11. Novas abordagens europeias para a identificação de sinal

Com o surgimento das redes sociais, tais como o Facebook, Twitter, Instagram, entre outros, discute-se neste momento o papel que estas apresentam na divulgação e comunicação de reações adversas e/ou geração de sinal. Numa tentativa de revisão dos requisitos regulamentares, foi realizado um inquérito entre 2014 e 2015 de modo a se poder obter informação sobre o papel das redes sociais e as oportunidades que estas poderiam trazer no contexto da Farmacovigilância. O projeto WEB-RADR (*Web-Recognising Adverse Drug Reactions*) através da Iniciativa Inovadora de Medicamentos (IMI) avaliou as oportunidades que as redes sociais poderiam ter como fontes com rápida evolução de grandes dados em tempo real, e que poderiam fornecer novas informações sobre a utilização real de medicamentos e potenciais problemas de segurança (57).

Um dos objetivos foi desenvolver princípios para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos, sem que os sistemas nacionais de Farmacovigilância sofressem qualquer tipo de impacto e propor regulamentação na utilização de redes sociais para fins de Farmacovigilância.

Em termos gerais, os resultados desta pesquisa sugerem claramente que a deteção de sinais estatísticos no Twitter e no FaceBook não permite ainda consubstanciar corretamente a deteção de sinais, através dos métodos atuais disponíveis para reconhecimento de eventos adversos e não pode ser recomendado em detrimento de outras atividades de Farmacovigilância (57,58).

2. Objetivo

Os medicamentos biológicos existem há relativamente pouco tempo no mercado, em Portugal desde 2001 e na União Europeia desde 1999, comparativamente com os medicamentos tradicionais ou *small molecules* que já se encontram comercializados há muito mais tempo e para os quais já se tem um perfil de qualidade, segurança e eficácia bem estabelecido. crescente-se também o facto de atualmente a investigação e desenvolvimento estar mais focada nos medicamentos biológicos e/ou biossimilares, enquanto que o desenvolvimento de novas *small molecules* está em decréscimo. Desta forma, e atendendo a este crescimento de obtenção de novas AIMS para os medicamentos biológicos e/ou biossimilares em comparação com uma relativa estabilização de obtenção de novas AIMS para *small molecules* no mercado, faz sentido tentar perceber se existem motivos de preocupação adicional, aumento de reações adversas para estes novos medicamentos. Assim, o primeiro objetivo desta dissertação foi comparar os medicamentos biológicos e a terapia convencional com pequenas moléculas em termos de segurança, com base nos sinais gerados e publicados pelo PRAC nos últimos anos. Foi feita a avaliação de vários parâmetros desde os SOC's afetados pelo sinal, tipo de sinal, Classificação Farmacoterapêutica (CFT) e outros. Além da estatística descritiva, foi utilizado o teste qui-quadrado ajustado para variáveis categóricas para verificar diferenças estatísticas. A concretização deste primeiro objetivo traduziu-se na apresentação de uma comunicação em poster com o título “*Safety signals assessed by the pharmacovigilance risk assessment committee for biologics vs. Conventional medicines: are there differences?*”, apresentado no Infarmed por ocasião do Simpósio “Inovação em Farmacovigilância”, no dia 10 de Dezembro de 2018 (Anexo I).

O segundo objetivo do trabalho foi o de comparar os vários parâmetros analisados relativos aos sinais gerados pelos medicamentos tradicionais *versus* medicamentos biológicos (SOC's afetados pelo sinal, tipo de sinal, Classificação Farmacoterapêutica e indicações terapêuticas).

As vacinas foram retiradas desta análise, pois apresentam uma classe especial por atuarem no sistema imunitário e servirem de mecanismo de controlo patogénico, dando resposta a uma atividade viral (59)

2.1 Métodos e Fontes de Dados

Para enquadrar historicamente e a nível regulamentar a temática a abordar, foi feita uma revisão bibliográfica de publicações originais e da legislação publicada relativamente ao tema

“Gestão do Sinal Avaliação do Risco de Medicamentos”. A revisão bibliográfica foi efetuada utilizando as seguintes fontes:

- Legislação Europeia (EUR-Lex) (<http://eur-lex.europa.eu/pt/index.htm>), onde se encontra publicada toda a legislação regulamentar e informações no âmbito do direito da União Europeia;
- Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), que é uma base de dados da U.S. National Library of Medicine, com mais de 20 milhões de citações da literatura biomédica;
- Medscape (<http://www.medscape.com/>), que são bases de dados online onde se encontram indexadas as principais revistas da área das ciências biomédicas;
- Scimago Journal & Country Rank (<https://www.scimagojr.com/>), onde se consegue ter uma perspectiva do ranking das revistas que foram utilizadas nesta dissertação;
- Base de dados de medicamentos - INFOMED (<http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>) para efeitos de validação do estado de autorização de alguns medicamentos e obtenção da classificação farmacoterapêutica para cada DCI, leitura de RCMs para esclarecimento de dúvidas;
- Base de dados da Eudravigilance (<http://www.adrreports.eu/en/search.html#>), de modo a poder exemplificar os dados que podem ser obtidos através da análise estatística

Para pesquisa dos artigos utilizados, foram utilizadas como palavras chave: CIOMs, MedDRA, history of pharmacovigilance, talidomide, statistical methods, Bayesian, WHO, PRAC. Não foram incluídos termos que estivessem fora do âmbito da tese, como por exemplo, nexos de causalidade, vacinas.

De modo a poder alcançar os objetivos desta dissertação, foram tratados os dados da lista de sinais de segurança discutidos no PRAC desde Setembro de 2012 a Dezembro de 2018, disponíveis em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section>, e os medicamentos foram classificados em biológicos, medicamentos tradicionais e vacinas, cada sinal foi classificado segundo a terminologia MEDRA, e foi ainda feita a identificação da Classificação Farmacoterapêutica (CFT) a que correspondiam. Através

deste trabalho de identificação e classificação, foi possível alcançar os resultados que se apresentam em 2.3.

2.2 Métodos de Análise Estatística

Os dados obtidos foram processados e analisados utilizando os seguintes programas informáticos: Excel 2016 e IBM SPSS *Statistics* 22.

2.2.1 Análise estatística descritiva

Procedeu-se a uma análise descritiva simples de todas as variáveis a estudar. Dado se tratarem apenas de variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas a média e o desvio padrão, quando aplicável.

Para dar cumprimento ao primeiro objetivo, foram utilizados testes não paramétricos, como sendo o teste do X^2 para testar se o número de sinais gerados pelos medicamentos tradicionais segue a mesma distribuição do número de sinais gerados pelos medicamentos biológicos.

Para se testar o segundo objetivo, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para amostras independentes, de modo a verificar se a distribuição do número de sinais por Classe de Órgão e Sistema (SOC) gerados pelos medicamentos tradicionais seguia ou não a mesma distribuição do número de SOC's pelos medicamentos biológicos.

Para permitir concluir sobre qual a Classificação Farmacoterapêutica que apresentava mais sinais gerados pelo PRAC foi elaborada uma tabela de frequências e seguidamente foram analisadas as indicações terapêuticas que contavam com mais sinais gerados.

2.3 Resultados

Tanto as pequenas moléculas como os medicamentos biológicos e/ou biossimilares dão resposta a patologias derivadas de anomalias nos recetores, deficiência na produção de transmissores e de outros mecanismos autoimunes. Desde Setembro de 2012 a Dezembro de 2018 foram discutidos pelo PRAC 842 sinais (819 sinais para medicamentos biológicos e tradicionais).

O Gráfico 1 mostra a proporção de sinais discutidos para os medicamentos biológicos e tradicionais. Foram discutidos 644 sinais para os medicamentos tradicionais (76% do total de sinais) e 175 sinais para os medicamentos biológicos (21% do total de sinais). É possível observar que existem muitos mais sinais analisados pelo PRAC relativamente aos medicamentos tradicionais do que sinais analisados para medicamentos biológicos (e/ou biossimilares).

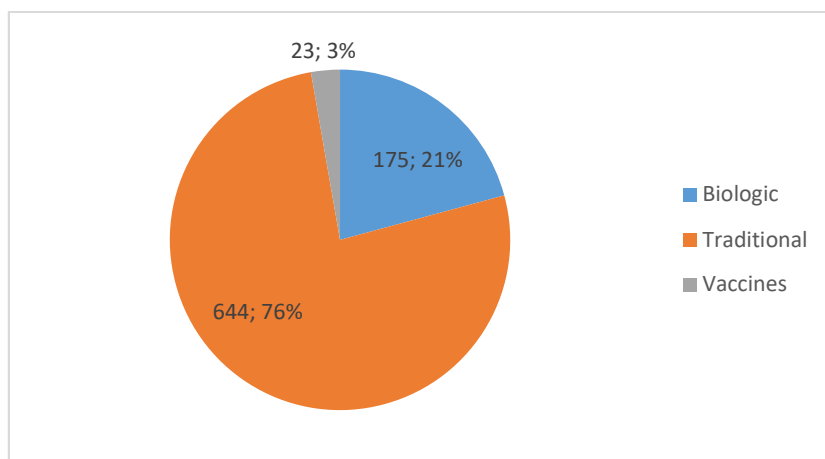


Gráfico 1 – Número de sinais analisados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018, por tipo de medicamento (n=842)

Em termos de análise estatística descritiva para a média e desvio padrão (Tabela 4) verifica-se que a média de sinais analisados é de 120 ± 30 sinais por ano, sendo que o ano de 2012 foi o ano de início da discussão dos sinais:

Tabela 4 – Média e desvio padrão dos sinais analisados pelo PRAC

Ano	Total de sinais
2012	51
2013	133
2014	119
2015	141
2016	131
2017	120
2018	147
Média	120,3
Desvio Padrão	29,8

Esta tabela (Tabela 4) demonstra, que em termos gerais, a notificação tem vindo a aumentar lentamente ao longo dos anos.

Os medicamentos tradicionais têm mais sinais discutidos no PRAC, e ao longo dos anos têm-se mantido constantes e com pouca variação. No entanto, para os medicamentos biológicos observa-se uma maior inconstância, prevendo-se que este número venha a aumentar com a introdução dos medicamentos biossimilares no mercado (Gráfico 2).

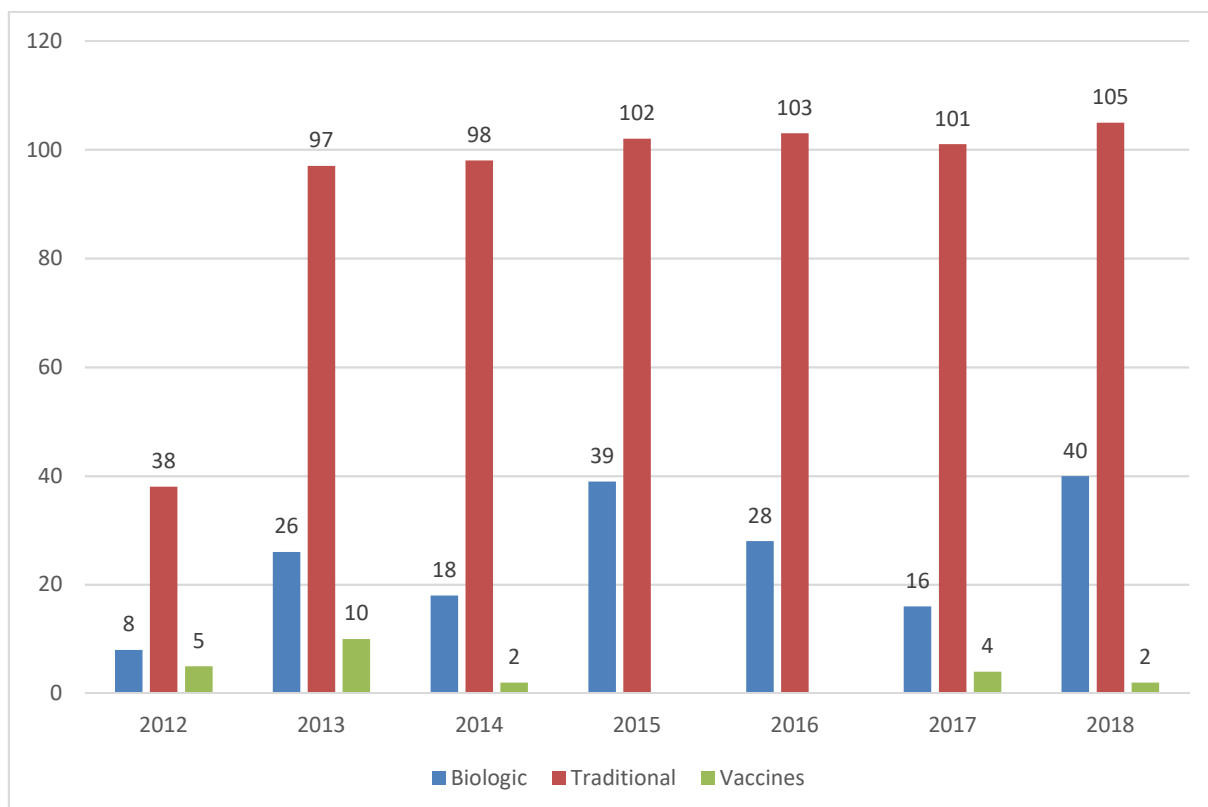


Gráfico 2 – Evolução dos sinais analisados pelo PRAC de 2012 a Dezembro de 2018, por tipo de medicamento (n=842)

A observação deste gráfico, permite concluir que ao longo dos anos os sinais discutidos pelo PRAC para os medicamentos biológicos, têm tido uma tendência de aumento, apesar de em 2015 e em 2018 a quantidade de sinais apresentar valores muito próximos.

Através da análise estatística descritiva dos sinais avaliados pelo PRAC de Setembro 2012 a Dezembro de 2018 (Tabela 5), é possível identificar que 2018 foi o ano em que foram analisados mais sinais pelo PRAC e que a média de sinais e desvio padrão para os medicamentos biológicos é de 25 ± 12 enquanto que para os medicamentos tradicionais é de 92 ± 24 .

Tabela 5 – Análise estatística descritiva dos sinais avaliados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018

Ano	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
2012	8	38	5	51
2013	26	97	10	133
2014	18	99	2	119
2015	39	102	0	141
2016	28	103	0	131
2017	16	100	4	120
2018	40	105	2	147
Total Geral	175.0	644.0	23.0	842.0
Média	25.0	92.0	4.6	120.3
Desvio Padrão	11.9	24.0	3.3	32.2

A comparação do número de sinais desagregada por SOC (Sistema de Órgãos e Sistemas da classificação MedDRA) entre medicamentos biológicos e medicamentos tradicionais, tem especial interesse pois permite identificar quais os SOC's que mais afectam estes dois tipos de medicamentos (pequenas moléculas e medicamentos biológicos), tal como se demonstra no Gráfico 3.

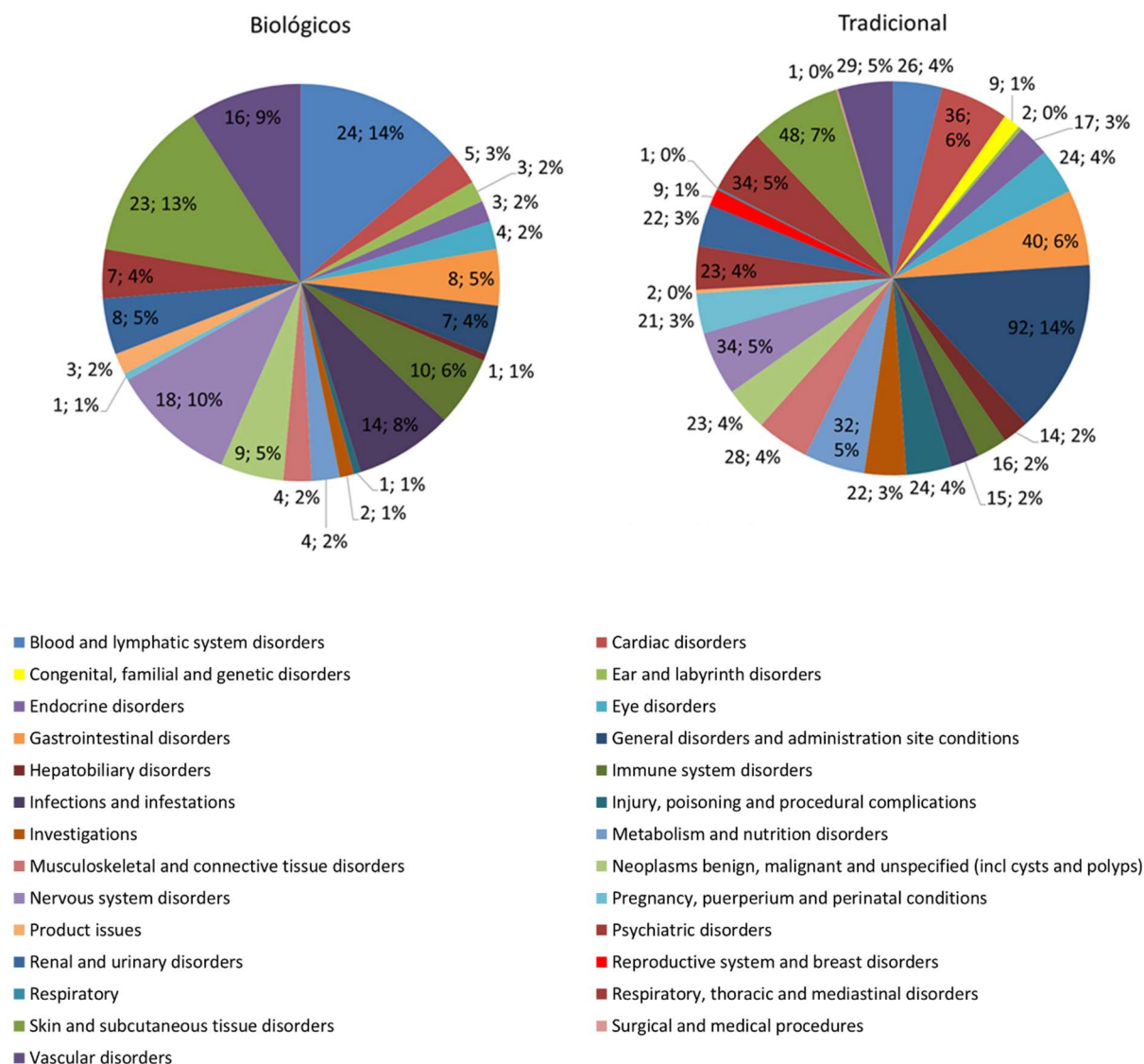


Gráfico 3 – Comparação do número de sinais por SOC, entre os medicamentos tradicionais e os biológicos assinalados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018 (n=842)

Através do Gráfico 3 é possível observar que os três principais SOC's com sinais identificados pelo PRAC para os medicamentos biológicos são *Doenças do sangue e do sistema linfático* (24 sinais, 14%), seguido de *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos* (23 sinais, 13%) e *Doenças do sistema nervoso* (18 sinais, 10%). Relativamente aos medicamentos tradicionais (ou pequenas moléculas) os principais SOC's com sinais observados foram *Perturbações gerais e alterações no local de administração* (92 sinais, 14%), seguido de *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos* (48 sinais, 7%) e *Doenças gastrointestinais* (40 sinais, 6%).

A apresentação dos dados em forma de tabela de frequências permite apresentar os dados esquematizados e retirar mais algumas conclusões. Assim, é possível constatar que não existem

sinais analisados pelo PRAC para *Alterações congénitas, familiares ou genéticas; Perturbações do foro psiquiátrico; Doenças dos órgãos genitais e da mama e Procedimentos cirúrgicos e médicos* para os medicamentos biológicos (Tabela 6).

Por outro lado, em termos globais, ou seja, independentemente do tipo de medicamento analisado, a SOC que apresenta maior número de sinais analisados pelo PRAC foi “*Perturbações gerais e alterações no local de administração*”, com 99 sinais analisados; seguido de “*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*” com 71 sinais analisados e em terceiro lugar as “*Doenças do Sistema Nervoso*” com 52 sinais analisados.

Para a SOC *Circunstâncias Sociais*, nenhum dos dois tipos de medicamentos teve algum sinal avaliado pelo PRAC.

Tabela 6 – Comparação do número de sinais por SOC, entre os medicamentos tradicionais e os medicamentos biológicos assinalados pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018 (n=819)

SOC	Biológico	Tradicional	Total
Doenças do sangue e do sistema linfático	24	26	50
Cardiopatias	5	36	41
Afecções congénitas, familiares e genéticas	0	9	9
Afecções do ouvido e do labirinto	3	2	5
Doenças endócrinas	3	17	20
Afecções oculares	4	24	28
Alterações gastrointestinais	8	40	48
Perturbações gerais e alterações no local de administração	7	92	99
Afecções hepáticas e hepatobiliares	1	14	15
Doenças do sistema imunitário	10	16	26
Infecções e infestações	14	15	29
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	24	25
Exames complementares de diagnóstico	2	22	24
Doenças do metabolismo e da nutrição	4	32	36
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	4	28	32
Neoplasias benignas malignas não especificadas (incl. quistos e polipos)	9	23	32
Doenças do sistema nervoso	18	34	52
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	1	21	22
Problemas de produtos	3	2	5
Perturbações do foro psiquiátrico	0	23	23
Doenças renais e urinárias	8	22	30
Doenças dos órgãos genitais e da mama	0	9	9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	7	35	42
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	23	48	71
Circunstâncias sociais	0	0	0
Procedimentos cirúrgicos e médicos	0	1	1
Vasculopatias	16	29	45
Total	175	644	819

Na Tabela 7 são apresentados em valores absolutos o número de sinais gerados pelo PRAC por designação comum internacional.

Tabela 7 – Análise do número de DCI e número de sinais associados aos medicamentos biológicos e tradicionais (n=842)

Tipo de medicamento	DCI	Sinais
Biológicos	62	175
Tradicionais	269	644
Vacinas	8	23
Total	339	842

Utilizando a estatística do X^2 conclui-se que o número de sinais gerados pelos medicamentos tradicionais vs sinais gerados pelos medicamentos biológicos apresenta $p < 0,05$, logo existem diferenças estatisticamente significativas no número de sinais gerados para os medicamentos tradicionais vs os biológicos.

Procedemos à análise da relação entre os sinais gerados pelo PRAC por DCI, para que se possa confirmar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os sinais gerados por DCI.

Os resultados da Tabela 8 mostram que a razão entre o número de sinais de medicamentos biológicos por DCI é de 2.8 face ao número de sinais de medicamentos tradicionais por DCI que é de 2.4.

Tabela 8 – Análise da relação entre o número de sinais gerados pelo PRAC, por DCI, associados aos medicamentos biológicos e tradicionais.

Tipo de Medicamentos	DCI	Sinais	Sinais/Tipo de molécula
Biológicos	62	175	2.82
Tradicionais	269	644	2.39

Utilizando a estatística do X^2 conclui-se que o número de sinais gerados por DCI /tradicionais vs sinais gerados pelos medicamentos biológicos/DCI apresenta $p > 0,05$, logo não existem diferenças estatisticamente significativas no número de sinais gerados por DCI/medicamentos tradicionais vs DCI medicamentos biológicos.

Em termos gerais, pode-se dizer que a cada DCI corresponde uma Classificação Farmacoterapêutica (CFT), sendo que a maioria das DCIs tem uma correspondência apenas a uma CFT e a minoria dos casos poderá ter uma ou mais CFTs correspondentes. Para existir um melhor entendimento da CFT que eventualmente tivesse mais discussão de sinal em sede de

reunião do PRAC, foi atribuída a CFT correspondente à DCI analisada no PRAC, por consulta da base de dados do INFOMED. De toda esta informação tratada (Anexo III), destacou-se a Classificação Farmacoterapêutica (CFT) 16.3 Imunomoduladores com 147 sinais. Seguiu-se a CFT 8.4.2 Outros antidiabéticos com 38 sinais, sendo que destes 38 sinais, 35 sinais foram gerados pelos medicamentos tradicionais ou pequenas moléculas.

A evidência da discrepância entre os sinais discutidos é tão grande que tentou-se procurar a razão do destaque para a CFT 16.3 Imunomodulares. Para que fosse possível perceber o porquê dos imunomoduladores estarem a ser discutidos com mais frequência no PRAC, questionou-se em primeiro lugar se esta discussão seria mais frequente para medicamentos biológicos e/ou biossimilares ou para medicamentos tradicionais, e em seguida, questionou-se qual a indicação terapêutica com maior prevalência e com maior probabilidade de geral sinal. O Anexo III, tal como mencionado anteriormente, mostra os dados relativos ao número de sinais gerados pelo PRAC por Classificação Farmacoterapêutica, e permite identificar de uma forma rápida que os medicamentos biológicos tiveram 112 sinais discutidos e que os medicamentos tradicionais foram discutidos 35 vezes para esta CFT (16.3 Imunomodulares).

Desta CFT, os sinais mais discutidos no PRAC são precisamente os com indicação terapêutica para a artrite reumatóide (Tabela 9).

Tabela 9 –Número de sinais mais discutidos no PRAC, por Indicação terapêutica na CFT 16.3 Imunomodulares (n=147)

Indicação Terapêutica	Biológicos	Tradicionais	Total Geral
Tratamento da esclerose múltipla (EM)	10	7	17
Adjuvante de agentes imunodepressores que constituem a parte principal do tratamento (base da imunodepressão)		2	2
Artrite reumatóide	46	11	57
Cancro da mama em estádios precoces	1	0	1
Cancro da mama metastizado	3	0	3
Doença de Crohn	5	0	5
Hepatite B crónica	4	0	4
Melanoma	9	0	9
Mieloma múltiplo	3	8	11
Profilaxia da rejeição aguda de órgãos na transplantação renal alogénica de novo em doentes adultos e pediátricos	3	3	6
Terapêutica adjuvante em doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo	2	0	2
Terapêutica única de modificação da doença na esclerose múltipla com exacerbação-remissão muito ativa	0	2	2
Tratamento adjuvante de manutenção em doentes adultos com asma eosinofílica grave	1	0	1
Tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) ligeira a moderada	0	2	2
Tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), RAS não mutado	1	0	1
Tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM)	1	0	1
Tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do recto	3	0	3
Tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivante ou refractário	4	0	4
Tratamento de doentes com cancro colorretal metastático RAS não mutado	2	0	2
Tratamento do carcinoma das Células Renais (CCR)	7	0	7
Tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos	4	0	4
Tricoleucemia	3	0	3
Total Geral	112	35	147

3. Discussão

Foram gerados e analisados 842 sinais pelo PRAC de Setembro de 2012 a Dezembro de 2018, sendo que 175 sinais eram provenientes de medicamentos biológicos e 644 eram sinais de medicamentos convencionais. A média de sinais por ano foi de 25 ± 12 sinais anuais para medicamentos biológicos e 92 ± 24 sinais anuais para medicamentos tradicionais. Para uma interpretação correta dos resultados, foi feito um *ratio* em relação ao número de medicamentos analisados, totalizando 62 medicamentos biológicos *versus* 269 medicamentos tradicionais discutidos em sede do PRAC. A proporção de sinais por cada DCI foi de 2,8 para os medicamentos biológicos *versus* 2,4 para os medicamentos tradicionais. Se tivermos em conta que, existem cerca de 4,4 vezes mais moléculas convencionais do que biológicas, estas geram proporcionalmente o mesmo número de sinais por DCI. Portanto, apesar de representarem apenas 21% dos medicamentos rastreados, os medicamentos biológicos geraram proporcionalmente o mesmo número de sinais do que a terapia convencional com diferença estatística relevante ($p < 0,05$). As 3 SOC's mais relevantes encontradas estão relacionadas com medicamentos tradicionais e são transtornos gerais (que incluem interações, doenças da pele, entre outros) e condições no local de administração (14%; inclui interações medicamentosas e morte), doenças de pele e tecidos subcutâneos (8%) e distúrbios gastrointestinais (6%). Em relação aos medicamentos biológicos, os sinais estão relacionados principalmente a distúrbios do sangue e do sistema linfático (15%), distúrbios do sistema nervoso (10%) e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos (12%).

Um dos potenciais vieses deste estudo é o facto de não se saber o número de DCIs totais que existem para os medicamentos biológicos e para os medicamentos tradicionais, pelo que não foi possível fazer uma normalização das amostras. Isto é, dentro da amostra “DCIs” analisados pelo PRAC, não se determinou os DCIs não analisados pelo PRAC, sejam eles de medicamentos tradicionais ou de medicamentos biológicos.

Desta análise de dados, pode-se concluir que a CFT com mais sinais gerados pelo PRAC, quer para medicamentos tradicionais ou para biológicos, foi a CFT 16.3- Imunomoduladores, cuja principal indicação terapêutica é a artrite reumatóide (entre outras), conforme Tabela 9. De fato, a questão de existir um repositório de dados dedicado às patologias reumáticas, o Reuma.pt pode-se considerar um indício de êxito e que pode servir de exemplo para todas as outras patologias com impacto financeiro significativo no Sistema Nacional de Saúde. Para além disso, constitui uma boa prática clínica, no sentido em que se podem analisar numa grande base de

dados diversos parâmetros, tais como: reações adversas ou melhores práticas clínicas, que têm um impacto significativo na gestão clínica do doente.

Com o surgimento dos medicamentos biossimilares, que têm visto a sua autorização de introdução no mercado aprovada, prevê-se um aumento das notificações espontâneas para estes medicamentos (35). Em termos de termos de prescrição e para além da utilização da DCI, está prevista a utilização do nome de marca, embora não se encontre referência explícita à utilização deste procedimento no âmbito da terapêutica com medicamentos biológicos.

Este trabalho pioneiro representa um avanço na análise da evolução dos sinais gerados pelo PRAC e a comparação dos sinais gerados entre medicamentos biológicos e tradicionais. A identificação das SOC's mais afetadas permite-nos aprofundar o conhecimento sobre a segurança de utilização dos medicamentos analisados e, desta forma, sugerir medidas de minimização do risco pelas Autoridades ou Titulares de AIM para estes medicamentos e medicamentos da mesma classe. Desta forma o presente trabalho vem contribuir para um aumento da confiança da utilização dos medicamentos tradicionais e biológicos/biossimilares.

4. Conclusões

Os medicamentos biológicos foram introduzidos no mercado nacional apenas no ano de 2001, e exigem mais conhecimentos sobre métodos de fabrico, controlo em processo e controlo de qualidade que os demais. Assim se justifica que tenham sido identificados menos medicamentos biológicos em sede de discussão de sinal pelo PRAC, comparando com a terapia convencional ou não biológica. No entanto, os resultados obtidos nesta dissertação evidenciam o facto de que o número de sinais gerados pelos medicamentos biológicos é proporcional aos sinais gerados pelo PRAC para a terapia convencional (ou de pequenas moléculas).

Como os medicamentos biológicos (e/ou biossimilares) são mais recentes, e possuem diferentes métodos de produção e especificidades em comparação com a terapia convencional, é razoável inferir que o conhecimento sobre seu perfil de segurança e experiência de marketing seja menor. Assim, ao longo do tempo, é provável que estes sinais venham a aumentar proporcionalmente, e venham a observar-se diferenças nos principais sinais relacionados com os SOC's, em comparação com os medicamentos convencionais. Isto significa, que, por analogia, estamos apenas agora a começar a desvendar a ponta do "iceberg", conforme Figura 10.



Figura 11 – Iceberg em Farmacovigilância (60).

Como perspectivas futuras, e tendo em conta que caminhamos para uma medicina cada vez mais personalizada, poderemos assistir a uma minimização do risco de efeitos adversos

associado aos medicamentos, uma vez que estaremos cada vez mais informados sobre a Farmacogenómica dos indivíduos. No entanto, ainda existe um longo caminho a percorrer. Seria necessário desenhar os perfis genómicos individuais de todos os doentes e para todas as patologias, para se obter o medicamento certo, para o doente certo e no tempo certo. Assim, a probabilidade de alcançarmos o menor número possível de efeitos adversos, relativamente ao uso do medicamento aumenta. Mas será mesmo assim o futuro?

Foi mencionado também que as redes sociais poderiam ter algum impacto na monitorização de reações adversas e na melhoria da geração de sinal. No entanto, ainda não foi comprovada a sua utilidade, pelo que será necessário desenvolver algoritmos matemáticos que possam tornar úteis os dados provenientes das redes sociais.

Bibliografia

1. MCBRIDE WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *Lancet* [Internet]. 1961;2(3):1358–1358. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673661909278>
2. INFARMED. Saiba mais sobre Farmacovigilância - #6/dezembro 08.
3. Centre UM. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre [Internet]. World Health Organization. 2000 [cited 2018 Nov 1]. p. 1–22. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/p/printable.html> 1/22
4. Marta Enes A, Gamboa A, Costa-Pereira A, Figueiredo A, Araújo A, Nogueira AM, et al. Farmacovigilância em Portugal. 1st ed. Pinheiro L, Silva PM da, Carmona R, Maria V, editors. INFARMED; 2003. 1-526 p.
5. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet* [Internet]. 1998;351(9110):1200–1. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)03148-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)03148-1/fulltext)
6. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie* [Internet]. 2016;71(2):129–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2015.12.007>
7. Olson C. The advantages of ether as an anaesthetic: with a description of a new inhaler. *Manag Sci Heal* [Internet]. 2012;1–19. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19612en/s19612en.pdf>
8. Greenwood D. Prontosil. In: Antibiotic and Chemotherapy [Internet]. 9th ed. Saunders-Elsevier; 2010. Available from: <https://www.elsevier.com/books/antibiotic-and-chemotherapy/9780702040641>
9. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 federal food, drug and cosmetic act. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995;122(6):456–61. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.733.2602&rep=rep1&type=pdf>
10. WHO. The Safety of Medicines in Public health programmes: Pharmacovigilance an

- essential tool. WHO Libr Cat Data [Internet]. 2006;61. Available from:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf
11. European Commission. Volume 9A of the Rules governing medicinal products in the European Union- Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for human use. EudraLex. 2011;9(October):1–229.
 12. Agency EM. Declaração de exoneração de responsabilidade [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2018 Jul 9]. Available from:
<http://www.adrreports.eu/pt/disclaimer.html>
 13. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm [Internet]. 2018;(0123456789):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>
 14. Dias V. MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies [Internet]. Management Sciences for Health. 2012. Available from:
<apps.who.int/medicinedocs/documents/s19577en/s19577en.pdf>
 15. INFARMED. Decreto-Lei 72/91 -Estatuto do Medicamento [Internet]. Portugal; 1991 p. 618–34. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-DL_72_91.pdf
 16. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. Acta Med Port [Internet]. 2012;25(4):241–9. Available from:
<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/search/search?simpleQuery=O+sistema+Português+de+farmacovigilância&searchField=query>
 17. Ministério da Saúde. Despacho Normativo nº107/92 [Internet]. Portugal; 1992. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/303082/details/maximized>
 18. INFARMED. O que é o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)? [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia
 19. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions - A Systematic Review. 2006;29(5):385–96. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689555>
20. Gahr M, Eller J, Connemann BJ. Underreporting of adverse drug reactions : Results from a survey among physicians. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2017;41:S369. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.377>
 21. WHO. World Health Organization Activities from October 2015 to October 2016 [Internet]. 2016. Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/npvc-meeting/annual_report_final.pdf
 22. MSSO M. Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 27]. Available from: <https://www.meddra.org/>
 23. Committee ICHS, Expert CTD, Group W, Group IW, Organizations SD, Committee ICHS, et al. M8 : electronic Common Technical Document M8 : electronic Common Technical Document. *ICH* [Internet]. 2015;(November 2010):1–2. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m8-electronic-common-technical-document-ectd-v40-draft-ich-implementation-guide-v20>
 24. Agency EM. E2B (R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Implementation Guide — Data Elements and Message Specification [Internet]. Version 3.01, Revision June 16, 2011. 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf
 25. Medicines Agency E. Base de dados europeia de notificações de reacções adversas medicamentosas suspeitas [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.adrreports.eu/pt/search.html#>
 26. EMA. EudraVigilance system overview [Internet]. [cited 2019 Jan 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
 27. Agency EM. Base de dados europeia de notificação de reacções adversas medicamentosas suspeitas [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>
 28. Hammad TA, Pinheiro SP, Neyarapally GA. Secondary use of randomized controlled

- trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations. Clin Trials [Internet]. 2011;8:559–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878445>
29. Dias P, Ribeiro CF, Marques FB. Medidas de desproporcionalidade na deteção de sinal em farmacovigilância. Rev Port Farmacoter [Internet]. 2014;8:31–5. Available from: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/36>
30. Bate LM, IR E, S O, R O, A L, RM DF. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1998;54(4):315–21. Available from: https://www.researchgate.net/publication/13588226_A_Bayesian_neural_network_method_for_adverse_drug_reaction_signal_generation_European_Journal_of_Clinical_Pharmacology_54_315-321
31. Lawrence, Weed. Medical Records That Guide and Teach Massachusetts Medical Society. All rights reserved. N Engl J Med [Internet]. 1968;278:593–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5637758>
32. Queiroz MJ. SOAP Revisitado. Rev Port Clin Geral [Internet]. 2009;2(25):221–7. Available from: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/viewFile/10610/10346>
33. Braga R. Os registos clínicos e a codificação. Rev Port Med Geral Fam [Internet]. 2012;28:155–6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/262617930_Os_registos_clinicos_e_a_codificacao
34. Hiob N, Lessmann S. Health Analytics: a systematic review of approaches to detect phenotype cohorts using electronic health records. ResearchGate [Internet]. 2017; Available from: <http://arxiv.org/abs/1707.07425>
35. Helena Canhão, Faustino A, Fonseca JE. REGISTO NACIONAL DE DOENTES REUMÁTICOS, REUMA.PT. 2012; Available from: http://reuma.pt/pt_PT/docs/ONDOR_reumapt.pdf
36. Saúde MDA. Despacho nº 5681-A/2014 de 29 de Abril, da Direção-Geral da Saúde. Diário da República, 2ª série [Internet]. 2014;82(2):2–20. Available from:

- <http://direitodamedicina.sanchoeassociados.com/arquivo/despacho-n-o-5681-a2014-ministerio-da-saude-notificacao-obrigatoria-de-doencas-transmissiveis-e-outros-riscos-em-saude-publica/>
37. Europeu P. Direção-Geral da Saúde Despacho n.º 15385-A/2016. Diário da República, [Internet]. 2016;(243):2–22. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/105574339/details/maximized?serie=II&dreId=105574337>
 38. Martins AS. Participação de Portugal no PRAC. In: Infarmed, editor. Simpósio Inovação em Farmacovigilância [Internet]. Infarmed; 2018. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2810992
 39. Medicines Agency E. Signal management [Internet]. [cited 2019 Apr 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>
 40. REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) N.º 520/2012. J Of da União Eur [Internet]. 2012; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:PT:PDF>
 41. States M, Draft EFG, Start E. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). RegS09 [Internet]. 2012;(February):1–47. Available from: <http://www.jfda.jo/Download/JPC/TheGoodPharmacovigilancePracticev2.pdf>
 42. Agency EM. Questions & answers on signal management. 2018;44(December):1–10. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf
 43. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [Internet]. Genève; 2010. Available from: <https://cioms.ch/shop/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/>
 44. CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Genève; 2010.
 45. Shibata A, Hauben M. Pharmacovigilance, signal detection and signal intelligence overview. In: 14th International Conference on Information Fusion [Internet]. 2011. p. 1–7. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5977551>

46. Pacurariu A, Haren A van, Berggren A-L, Grundmark B, Zondag D, Harder HL, et al. Signal Management - Best Practice Guide [Internet]. 2016. Available from: [http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP5-Signal-Management-Best-Practice-Guide\(5\).pdf](http://www.scopejointaction.eu/_assets/files/WP5-Signal-Management-Best-Practice-Guide(5).pdf)
47. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. Vol. 44, European Medicines Agency. 2016. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/4d47/7cce0c041075bc8851d0588cb54c3dc5952d.pdf?_ga=2.194780392.471087276.1555259245-2012983720.1555259245
48. Luis J, Ops C, Rojas R, Oms OPS. Señales en farmacovigilancia [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-publica-senales-en-farmacovigilancia.pdf>
49. European Commission. Commission implementing regulation (eu) no 520/2012. Off J Eur Union [Internet]. 2012;159/15. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
50. Tubert-Bitter P, Bégaud B, Ahmed I. Comparison of two drug safety signals in a pharmacovigilance data mining framework. *Stat Methods Med Res.* 2012;25(2):615–29.
51. Bate A. Disproportionality statistics for signal detection. 2015;(January).
52. Norén NG. Statistical methods for knowledge discovery in adverse drug reaction surveillance. Sweden: Stockholm University; 2007.
53. Mário B. Wagner. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 1998;74:247–51. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/54354/000246332.pdf?sequence=1>
54. Huang L, Guo T, Zalkikar JN, Tiwari RC. A Review of Statistical Methods for Safety Surveillance. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2014;48(1):98–108. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2168479013514236>
55. Rodrigues PP, Ferreira-santos D, Silva A, Polónia J. Utilidade das redes Bayesianas em Farmacovigilância. In: Infarmed, editor. Inovação em Farmacovigilância. INFARMED; 2018.

56. Madaleno S dos S. Implementação de Medidas de Minimização de Risco Associadas a Planos de Gestão de Risco de Medicamentos, e Avaliação da Efectividade dessas Medidas Trabalho [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2011. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2011/2011_Sandra_dos_Santos_Madaleno.pdf
57. Brosch S, de Ferran A-M, Newbould V, Farkas D, Lengsavath M, Tregunno P. Establishing a Framework for the Use of Social Media in Pharmacovigilance in Europe. Drug Saf [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-019-00811-8>
58. Caster O, Dietrich J, Laure M, Magnus K, Simon L, Niklas MG, et al. Assessment of the Utility of Social Media for Broad - Ranging Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance : Results from the WEB - RADR Project. Drug Saf [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0699-2>
59. Drury G, Jolliffe S, Mukhopadhyay TK. Process mapping of vaccines : Understanding the limitations in current response to emerging epidemic threats. Vaccine [Internet]. 2019;(August 2018):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.050>
60. Freile BC, Álvarez DV. Desvenlafaxina : el viejo truco del metabolito activo y la autorización nacional Frente a placebo Incertidumbres sobre desvenlafaxina. Gerencia Regional de Salud – Dirección General de Asistencia Sanitaria [Internet]. 2014;1–2. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/fr/cim-sacyl/ojo-markov/desvenlafaxina-viejo-truco-metabolito-activo-autorizacion-n>

Anexo I – Comunicação Oral apresentada no Simpósio “Inovação em Farmacovigilância”, no dia 10 de Dezembro de 2018



Inovação em Farmacovigilância

SAFETY SIGNALS ASSESSED BY THE PHARMACOVIGILANCE RISK ASSESSMENT COMMITTEE FOR BIOLOGICS VS. CONVENTIONAL MEDICINES: ARE THERE DIFFERENCES?

Margarida Estudante, PharmD, PhD 1); Teresa Lopes, PharmD 1); Dinah Duarte, PharmD 1)

1) Universidade Lusófona de Lisboa – ECTS/ CBIOS

INTRODUCTION

Safety monitoring of medicines during its entire life cycle is mandatory to protect the public health. Pharmacovigilance methodology and legislation keep evolving with new scientific findings and at the European level the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has endured this difficult task, assuming safety analysis as well as elaborating regulation and guidance for better and more adequate Pharmacovigilance practices. One of its roles is monitoring safety signals for medicines at European level. Biologic medicines represent a great achievement in the pharmaceutical area as they allow the cure and bring quality of life to untreated patients. Nevertheless, due to their specificities and differences from conventional therapy they became a new challenge in Pharmacovigilance.

METHODOLOGY

The objective of this work is to compare biological medicines and conventional small molecules therapy in terms of safety, based on signals generated and published by PRAC in the last years. We evaluated several parameters comparing System Organ Class (SOCs) affected by the signal, type of signal, signals source and others. Besides descriptive statistic we used adjustment quised test for categorical variables to check for statistical differences.

RESULTS

Accounting for 751 signals generated by PRAC from September 2012 until June of 2018 we found out 155 signals arising from biologics and 596 signals from conventional drug products. The mean of signals by year is 22±9 for biologics and 85±26 for traditional medicines. Figure 1 allows a better view of signal distribution raised by PRAC, by year and type of medicine.

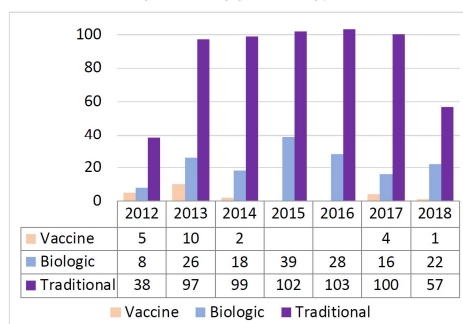


Figure 1- Signals distribution raised by PRAC, by year and type of medicine (2012 until June 2018).

In order to correctly interpret these results, we normalized the data regarding the number of drugs analyzed, total of 42 biological medicines vs. 255 traditional molecules (Table 1).

Table 1 – Distribution of Signals raised by PRAC by type of molecule/ INN (2012 until June 2018).

	Biologic	Traditional	Total
INN	42	255	297
Signals	155	596	751
Signals/ INN	3,7	2,3	

RESULTS

Although the number of signals generated for traditional medicines corresponds to 79% of total signals signalized by the PRAC, we found out that the proportion of signals for type of molecule is 3,7 for biologics vs. 2,3 for conventional therapy.

These results show that there are 6 more times conventional molecules than biologics (255 vs 42) analyzed by PRAC, but the number of signals for conventional medicines (596) is only about 4 times higher than the ones related to biologics (155). Although representing a smaller sample of the drugs screened, biologics generated proportionally more signals than conventional therapy with suggestive statistic relevant difference ($p < 0,05$).

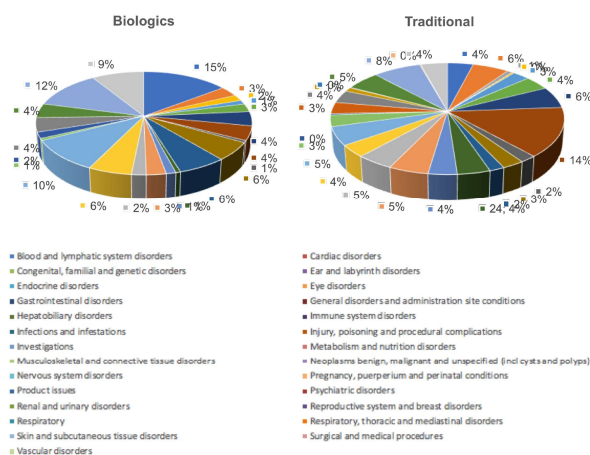


Figure 2- Comparison of signals identified for biologic vs traditional medicines based on SOCs.

The 3 most relevant SOCs found to be related to traditional medicines are general disorders and administration site conditions (14%; includes drug-drug interactions and death, among others), skin and subcutaneous tissue disorders (8%) and gastrointestinal disorders (6%). Regarding biologic medicines signals are mainly related to blood and lymphatic system disorders (15%), nervous system disorders (10%) and skin and subcutaneous tissue disorders (12%).

CONCLUSIONS

Biologics were introduced in the market only in the year of 2001, require more expertise in production and therefore it is expected that less drugs were found in our search, comparing to conventional therapy. Nevertheless, our results evidence that number of signals generated by biologics are proportionally higher than conventional therapy. As more recent medicines, with different methods of production and specificities comparing to conventional therapy it is expected that the knowledge about its safety profile and marketing experience is lower. These arguments can partially explain the increased number of safety signals for biologics, as well as differences in principal SOCs related signals compared to conventional medicines.

BIBLIOGRAPHY

- Farcaş A, Mahilean A, Bulik NB, Leucuta D, Mogoşan C. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014-2017. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Oct;11(10):1045-1051.
- PRAC Recommendations on Signals (2012 until 2018 up-to-date)

Anexo II – Testes não paramétricos aplicados aos Sistemas de Classes e Órgãos (IBM SPSS Statistics 22)

Resumo de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.	Decisão
1	A distribuição de Blood and lymphatic system disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,902 ¹	Reter a hipótese nula.
2	A distribuição de Cardiac disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,001 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
3	A distribuição de Congenital, familial and genetic disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,209 ¹	Reter a hipótese nula.
4	A distribuição de Ear and labyrinth disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,805 ¹	Reter a hipótese nula.
5	A distribuição de Endocrine disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,017 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
6	A distribuição de Eye disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,004 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
7	A distribuição de Gastrointestinal disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,004 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
8	A distribuição de General disorders and administration site conditions é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,001 ¹	Rejeitar a hipótese nula.

São exibidas significâncias assintóticas. O nível de significância é ,05.

¹A exata significância é exibida para este teste.

Resumo de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.	Decisão
9	A distribuição de Hepatobiliary disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,002 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
10	A distribuição de Immune system disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,318 ¹	Reter a hipótese nula.
11	A distribuição de Infections and infestations é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,805 ¹	Reter a hipótese nula.
12	A distribuição de Injury, poisoning and procedural complications é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,001 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
13	A distribuição de Investigations é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,011 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
14	A distribuição de Metabolism and nutrition disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,007 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
15	A distribuição de Musculoskeletal and connective tissue disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,007 ¹	Rejeitar a hipótese nula.

São exibidas significâncias assintóticas. O nível de significância é ,05.

¹A exata significância é exibida para este teste.

Resumo de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.	Decisão
16	A distribuição de Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,165 ¹	Reter a hipótese nula.
17	A distribuição de Nervous system disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,128 ¹	Reter a hipótese nula.
18	A distribuição de Pregnancy, puerperium and perinatal conditions é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,001 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
19	A distribuição de Product issues é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,535 ¹	Reter a hipótese nula.
20	A distribuição de Psychiatric disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,004 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
21	A distribuição de Renal and urinary disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,038 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
22	A distribuição de Reproductive system and breast disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,026 ¹	Rejeitar a hipótese nula.

São exibidas significâncias assintóticas. O nível de significância é ,05.

¹A exata significância é exibida para este teste.

Resumo de Teste de Hipótese

	Hipótese nula	Teste	Sig.	Decisão
23	A distribuição de Respiratory, thoracic and mediastinal disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,026 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
24	A distribuição de Skin and subcutaneous tissue disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,017 ¹	Rejeitar a hipótese nula.
25	A distribuição de Surgical and medical procedures é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,710 ¹	Reter a hipótese nula.
26	A distribuição de Vascular disorders é a mesma entre as categorias de Rótulos de Linha.	Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes	,026 ¹	Rejeitar a hipótese nula.

São exibidas significâncias assintóticas. O nível de significância é ,05.

¹A exata significância é exibida para este teste.

Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica

Classificação Farmacoterapêutica	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
1.1.11 Outros antibacterianos	0	2	0	2
2.9.1 Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0	1	0	1
7.4.2.1 Medicamentos usados na retenção urinária	0	3	0	3
1.1.1.2 Aminopenicilinas	0	3	0	3
1.1.1.3 Isoxazolilpenicilinas	0	5	0	5
1.1.10 Quinolonas	0	12	0	12
1.1.11 Outros antibacterianos	0	3	0	3
1.1.11 Outros antibacterianos	0	2	0	2
1.4.3 Outros antiparasitários				
1.1.2.1 Cefalosporinas de 1ª. Geração	0	2	0	2
1.1.2.2 Cefalosporinas de 2ª. Geração	0	1	0	1
1.1.2.3 Cefalosporinas de 3ª. Geração	0	1	0	1
1.1.2.4 Cefalosporinas de 4ª. Geração	0	3	0	3
1.1.4 Carbapenemes	0	3	0	3
1.1.6 Cloranfenicol e tetraciclínas	0	3	0	3
1.1.7 Aminoglicosídeos	0	2	0	2
1.1.8 Macrólidos	0	15	0	15
1.1.8 Macrólidos	0	2	0	2
1.1.7 Aminoglicosídeos				
1.2 Antifúngicos	0	4	0	4
1.3.1 Antirretrovirais	0	1	0	1
1.3.1.1 Inibidores da protease	0	6	0	6
1.3.1.1 Inibidores da protease	0	3	0	3
1.3.1 Antirretrovirais				
1.3.1.1 Inibidores da protease	0	3	0	3
8.3 Hormonas da tiróide e antitiroídeos				
1.3.1.2 Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)	0	2	0	2
1.3.1.3 Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)	0	3	0	3

Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)

Classificação Farmacoterapêutica	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
1.3.2 Outros antivíricos	0	18	0	18
1.4.2 Antimaláricos	0	5	0	5
10.1.2 Anti-histamínicos H1 não sedativos	0	4	0	4
11.2.1.4 Misturas de macronutrientes	0	4	0	4
11.3.1.3 Associações de vitaminas	0	2	0	2
12.6 Substitutos do plasma e das frações proteicas do plasma	2	1	0	3
13.1.1 Antissépticos e desinfetantes	0	2	0	2
13.8.5 Imunomoduladores de uso tópico	0	1	0	1
14.01.02 Corticosteroides	0	2	0	2
14.1.1 Descongestionantes	0	2	0	2
14.1.2 Corticosteróides	0	2		2
15.4.4 Análogos das prostaglandinas	0	3	0	3
15.4.5 Outros	0	2	0	2
15.6.3 Outros medicamentos	5		0	5
16 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores	0	3	0	3
16.1.1 Alquilantes	0	1		1
16.1.2 Citotóxicos relacionados com alquilantes	0	8	0	8
16.1.3 Antimetabolitos	0	20	0	20
16.1.7 Citotóxicos que interferem com a tubulina	0	7	0	7
16.1.8 Inibidores das tirosinacinas	3	32	0	35
16.1.8 Inibidores das tirosinacinas 16.3 Imunomoduladores	0	2	0	2
16.1.8 Inibidores das tirosinacinas 4.3.1.2 Antivitaminícos K	0	1	0	1
16.1.9 Outros citotóxicos	0	18	0	18
16.2.1.3 Progestagénios	0	2	0	2
16.2.1.4 Análogos da hormona libertadora de gonadotropina	0	7	0	7
16.2.2.1 Antiestrogénios	0	3	0	3
16.2.2.2 Antiandrogénios	0	7	0	7

Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)

Classificação Farmacoterapêutica	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
16.3 Imunomoduladores	112	35	0	147
16.3 Imunomoduladores		2	0	2
9.3 Medicamentos usados para o tratamento da gota				
17 Medicamentos usados no tratamento de intoxicações	3	3	0	6
18.1 Vacinas (simples e conjugadas)	0	0	23	23
18.3 Imunoglobulinas	4	0	0	4
19.1.1 Produtos iodados	0	2	0	2
19.2 Meios de contraste para imagem por ressonância magnética	0	2	0	2
2.1 Anestésicos gerais	0	4	0	4
2.1 Anestésicos gerais	0	2	0	2
2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes				
2.10 Analgésicos e antipiréticos	0	11	0	11
2.12 Analgésicos estupefacientes	0	10	0	10
2.13 Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central	0	3	0	3
2.13.1 Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas	0	2	0	2
2.13.3 Medicamentos para tratamento da dependência de drogas	0	5	0	5
2.2 Anestésicos locais	0	1	0	1
2.3.1 Ação central	0	1	0	1
2.5.2 Dopaminomiméticos	0	4	0	4
2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes	0	12	0	12
2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes	0	5	0	5
2.10 Analgésicos e antipiréticos				
2.8 Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central	0	2	0	2
2.9.1 Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	0	6	0	6
2.9.2 Antipsicóticos	0	27	0	27
2.9.3 Antidepressores	0	35	0	35
2.9.4 Lítio	0	2	0	2
20.2 Hemostáticos	3	0	0	3

Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)

Classificação Farmacoterapêutica	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
20.9 Outros produtos	0	1	0	1
3.1.1 Digitálicos	0	2	0	2
3.2.3 Prolongadores da repolarização (classe III)	0	6	0	6
3.3 Simpaticomiméticos	0	1	0	1
3.4 Anti-hipertensores	0	1	0	1
3.4.1.1 Tiazidas e análogos	0	3	0	3
3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	0	2	0	2
3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	0	1	0	1
3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina	0	2	0	2
3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina	0	1	0	1
3.4.3 Bloqueadores da entrada do cálcio				
3.5.1 Antianginosos				
3.4.3 Bloqueadores da entrada do cálcio	0	5	0	5
3.4.3 Bloqueadores da entrada do cálcio	0	1	0	1
3.5.1 Antianginosos				
1.1.12 Antituberculosos				
3.4.4.2.2 Não seletivos cardíacos	0	1	0	1
3.4.6 Outros	0	2	0	2
3.5.1 Antianginosos	0	1	0	1
3.7 Antidislipídicos	0	5	0	5
4.1.1 Compostos de ferro	0	2	0	2
4.2 Factores estimulantes da hematopoiese	12	0	0	12
4.3.1.2 Antivitaminicos K	0	9	0	9
4.3.1.3 Antiagregantes plaquetários	0	13	0	13
4.3.1.4 Outros anticoagulantes	0	22	0	22
4.3.1.4 Outros anticoagulantes	0	2	0	2
16.1.8 Inibidores das tirosinacinasas				
4.4 Anti-hemorrágicos	0	1	0	1
4.4.2 Hemostáticos	10	0	0	10
5.1.1 Agonistas adrenérgicos beta	0	1	0	1
5.1.2 Antagonistas colinérgicos	0	8	0	8

Anexo III – Número de sinais gerados pelo PRAC por tipo de medicamento (Setembro de 2012 – dezembro de 2018) estratificados por classificação farmacoterapêutica (continuação)

Classificação Farmacoterapêutica	Biológicos	Tradicionais	Vacinas	Total Geral
5.1.3.3 Outros anti-inflamatórios	1	0	0	1
5.2.1 Antitússicos	0	2	0	2
6.2.1 Antiácidos	0	6	0	6
6.2.2.3 Inibidores da bomba de prótons	0	14	0	14
6.3.1 Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos	0	1	0	1
6.3.2.2.1 Obstipantes	0	2	0	2
6.5 Inibidores enzimáticos	0	4	0	4
6.8 Anti-inflamatórios intestinais	0	2	0	2
7.4.2.2 Medicamentos usados na incontinência urinária	0	4	0	4
7.4.2.2 Medicamentos usados na incontinência urinária	0	2	0	2
2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes				
7.4.3 Medicamentos usados na disfunção erétil	0	6	0	6
8.1.1 Lobo anterior da hipófise	3	0	0	3
8.2.2 Glucocorticóides	0	3	0	3
8.3 Hormonas da tiróide e antitiroídeos	0	3	0	3
8.4.1.1 De ação curta	3	0	0	3
8.4.2 Outros antidiabéticos	3	35		38
8.4.2 Outros antidiabéticos	0	5	0	5
3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina				
8.4.3 Glucagon	0	1	0	1
8.5.1.1 Tratamento de substituição	0	4	0	4
8.5.1.2 Anticoncecionais	0	16	0	16
8.5.2 Androgénicos e anabolizantes	0	1	0	1
9.1.3 Derivados do ácido propiónico	0	3	0	3
9.1.8 Compostos não ácidos	0	1	0	1
9.5 Enzimas anti-inflamatórias	0	1	0	1
9.6 Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio	3	0	0	3
9.6.2 Bifosfonatos	2	3	0	5
9.6.4 Hormonas e análogos	1	0	0	1
9.6.5 Outros	5	4	0	9
Sem CFT	0	8	0	8
Total Geral	175	644	23	842