



Gestão de Sinais de Segurança

IMPORTÂNCIA, ENQUADRAMENTO LEGAL E PERSPETIVAS FUTURAS



COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares

Leonor Proença Varão Nogueira Guerra

Carteira Profissional 11684

Sócio L-08666

| 2019

Gestão de Sinais de Segurança

IMPORTÂNCIA, ENQUADRAMENTO LEGAL E PERSPETIVAS FUTURAS

À minha família.

A meus amigos, pelo apoio e incentivo.

A todos os que me ensinaram.

A todos aqueles que, pelo inesquecível trabalho de equipa, me permitiram descobrir e viver o mundo das reações adversas a medicamentos de forma tão gratificante.

ÍNDICE

ÍNDICE	2
SIGLAS, ABREVIATURAS E PALAVRAS-CHAVE	3
RESUMO	5
DETEÇÃO DE NOVOS RISCOS NA FASE PÓS-AUTORIZAÇÃO DO MEDICAMENTO	8
GESTÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA: CONCEITOS FUNDAMENTAIS	13
➤ Definição de Sinal.....	13
➤ Fontes de informação de sinais de segurança	15
➤ Monitorização do EudraVigilance: importância para a deteção de sinal.....	17
➤ EudraVigilance: conceito de desproporção, DME e IME.....	22
➤ Gestão de sinal: definição, sequência e intervenientes	28
▪ Deteção de sinal.....	31
▪ Validação de sinal	33
▪ Confirmação de sinal	35
▪ Priorização de sinal.....	36
▪ Avaliação de sinal	36
▪ Recomendação de ação.....	37
➤ Sinais de atenção especial (<i>ESI - Emerging Safety Issue</i>)	39
SINAIS DE SEGURANÇA AVALIADOS NO PRAC - 2018	40
CONCLUSÃO: PERSPETIVA FUTURA DO SISTEMA EUROPEU DE GESTÃO DE SINAL.....	43
BIBLIOGRAFIA	48

SIGLAS, ABREVIATURAS E PALAVRAS-CHAVE

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh - Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures

DDD – Dose Diária Definida

DHPC - Direct Healthcare Professional Communication

DME – Designated Medical Event

EEE - Espaço Económico Europeu

EM – Estado Membro

EMA - Agência Europeia do Medicamento

E-RMR - Electronic Reaction Monitoring Report

EPITT - European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool

ESI - Emerging Safety Issue

EV – EudraVigilance

EVCTM – Clinical Trials EudraVigilance Module

EVDAS- EudraVigilance Data Analysis System

EVPM – EudraVigilance Post-Authorisation Module

FDA - Food and Drug Administration

FI – Folheto Informativo

GVP – Good Pharmacovigilance Practice

ICSR - Individual Case Safety Report

IME – Important Medical Event

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MedDRA PT- Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term

OMS - Organização Mundial de Saúde

PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR – Periodic Safety Update Report

PSUSA - Periodic safety update report single assessment

PI – Product Information

PT - Portugal

RAM - Reação Adversa a medicamento

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMP – Risk Management Plan

ROR – Reporting Odds Ratio

SDR - Signal of Disproportionate Reporting

SMART - Signal Management Review Team

SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UE - União Europeia

Palavras-chave: Sinal; Gestão de sinal; EudraVigilance; Farmacovigilância;

RESUMO



Um sinal de segurança consiste, na sua essência, numa “*hipótese de um risco associado ao consumo de um medicamento*”¹. Na prática, estamos em presença de novo sinal quando existe informação acerca de uma reação adversa nova (ou, se já conhecida, uma nova característica) que poderá ter sido causada por um medicamento e que justifica uma investigação.

Os sinais de segurança podem ser identificados a partir de um conjunto diversificado de fontes de informação, como por exemplo notificações espontâneas de suspeita de reação adversa, estudos clínicos ou literatura científica.

A deteção de um sinal de segurança não significa, necessariamente, que o medicamento causou a reação adversa (a causa poderá ser por exemplo uma doença ou um outro medicamento também tomado pelo doente). Por isso os sinais de segurança têm de ser avaliados.

Embora a deteção e/ou avaliação dos riscos associados a um medicamento seja efetuada ao longo de todo o seu ciclo de vida (iniciando-se na fase de investigação), o período pós-início de comercialização apresenta condições específicas que favorecem a obtenção, compilação e análise de informação, trazendo dados novos ou complementares aos já existentes.

A avaliação da informação é uma das fases de um processo denominado “gestão de sinal” que visa, assim, determinar se efetivamente se está em presença de novos riscos associados a um dado medicamento ou se os riscos conhecidos se

¹ What is a signal?; <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal>. Acedido em 12/08/2019

alteraram. Nas diversas fases do processo de gestão de sinal estão envolvidos, direta ou indiretamente, diferentes *stakeholders*, como a Comissão Europeia, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o seu comité da avaliação do risco em farmacovigilância - PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), os Estados Membros e as empresas TAIM (Titulares de Autorização de Introdução no Mercado). Todos trabalham para um mesmo objetivo comum: o de proporcionar medicamentos eficazes e cada vez mais seguros e, desse modo, proteger a saúde pública.

Talvez por isso a “gestão de sinal” tenha sido uma das áreas que mais se alterou com a revisão da legislação de farmacovigilância, em 2012, tendo-se mantido, após a sua publicação, a elaboração e permanente atualização de diversos documentos, orientações e artigos científicos, de carácter teórico e/ou mais prático.

Após a publicação da *Guideline* relativa à gestão de sinal² (*GVP – Good Pharmacovigilance Practice; Module IX*) foi também criado um grupo de trabalho específico nesta área, o grupo SMART (*Signal Management Review Team*), composto por elementos da EMA e dos Estados-Membros.

Verificaram-se, adicionalmente, importantes alterações na base de dados europeia de reações adversas (*EudraVigilance*³). Esta base de dados, repositório das notificações de suspeita de RAM (reação adversa a medicamento) de toda a UE (União Europeia) representa, atualmente, uma fonte primordial de geração de sinais de segurança.

Aquando do lançamento do sistema “Novo *EudraVigilance*”, em novembro de 2017, esta base de dados apresentou-se dotada de novas funcionalidades, com o objetivo de permitir (também) pelas empresas TAIM e com base num tipo de informação mais abrangente, a deteção de sinais de segurança.

² Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). EMA: 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Acedido em 12/08/2019

³ Eudravigilance; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Acedido em 12/08/2018

Pela sua importância e permanente atualidade, escolheu-se este tema para a realização deste trabalho.

Propõe-se, assim, uma breve viagem pelo mundo da Gestão de Sinais de Segurança, lembrando a sua importância e apresentando os principais conceitos decorrentes das orientações e legislação aplicáveis. Apresentar-se-á ainda um resumo do estado da arte (número de sinais de segurança avaliados no PRAC em 2018) e uma breve reflexão acerca das perspectivas futuras nesta área, tão importante, quanto interessante.

DETEÇÃO DE NOVOS RISCOS NA FASE PÓS-AUTORIZAÇÃO DO MEDICAMENTO



Na fase pré-AIM (Autorização de Introdução no Mercado) a principal fonte de informação de segurança de um medicamento consiste na recolha sistemática de dados decorrentes da realização de ensaios clínicos. Estes dados são, sem dúvida, muito importantes⁴, pois podem ser correlacionados com dados de exposição concretos (ao contrário do que sucede com dados de notificação espontânea pós-comercialização, em que existe a limitação de não se conhecer o denominador “exposição”). A partir das notificações espontâneas pode apenas chegar-se a uma estimativa do n.º de indivíduos expostos, aplicando metodologias que envolvam, por exemplo, o cruzamento de dados de vendas com a dose diária definida (DDD) pela OMS (Organização Mundial de Saúde) para o medicamento em causa.

Nos ensaios clínicos, pelo contrário, o n.º de indivíduos expostos é conhecido. Por outro lado, o ambiente controlado a que estão sujeitos os participantes no ensaio clínico pode, em certos tipos de análise, apresentar a vantagem de mitigar os fatores de confundimento inerentes ao estabelecimento de uma relação causal, tantas vezes presentes na análise de dados pós-comercialização (em que o doente toma muitos medicamentos diferentes ou apresenta várias doenças, cujas manifestações se poderão confundir com a reação adversa em estudo).

Ainda assim é inegável que, para aumentar o grau de conhecimento sobre um medicamento, a vigilância na fase pós-comercialização é essencial.

Muito embora os ensaios clínicos sejam muito importantes na caracterização da segurança do medicamento, estes apresentam limitações, amplamente descritas,

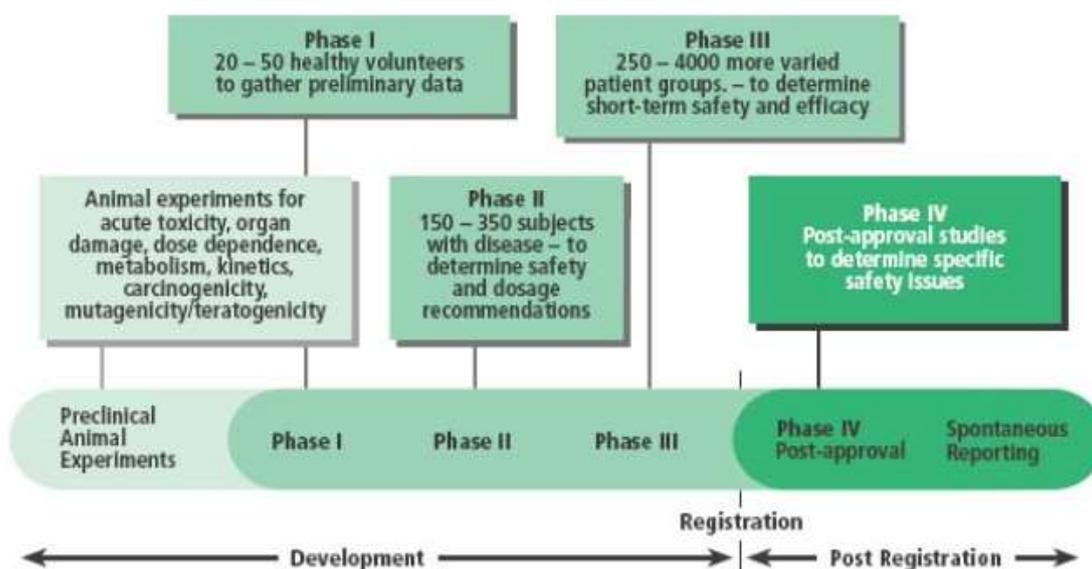
⁴ Wisniewski, A. and al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016;39(6):469-490

as quais são decorrentes da sua própria natureza, necessariamente mais restritiva em termos de variáveis. Uma vez colocado no mercado, o medicamento abandona o ambiente científico protetor e altamente controlado que é característico dos ensaios clínicos e é legalmente libertado para a consumo pela população geral.

O primeiro efeito é um enorme impacto ao nível da exposição ao medicamento, que aumenta exponencialmente. Passa-se, por vezes, de um consumo por não mais de 500 indivíduos (mais raramente chegará aos 5000), para uma exposição na ordem dos muitos milhares ou mesmo milhões de indivíduos⁵ – cf. Figura 1

Figura 1:

Desenvolvimento clínico de medicamentos. *In: Essential Medicines and Health Products Information Portal – WHO information resource*

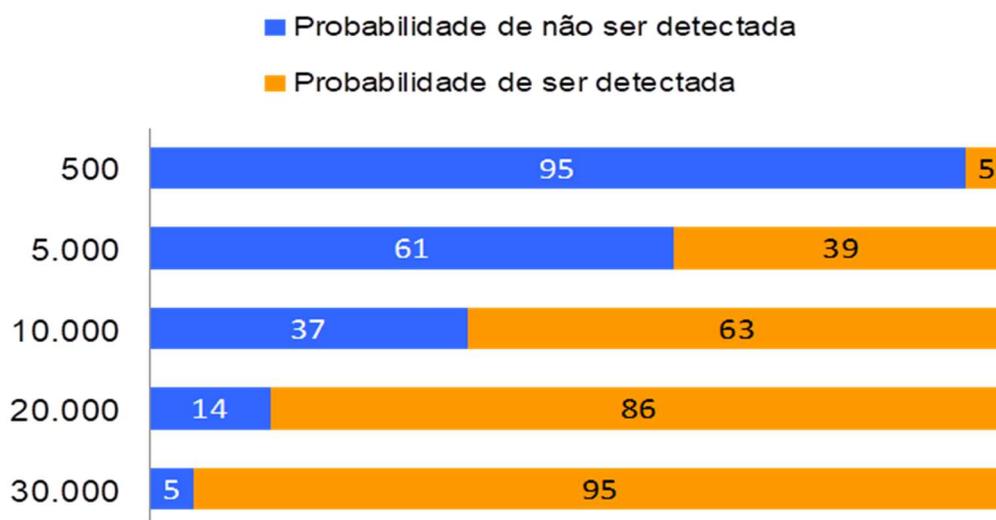


Um aumento da exposição proporciona, desde logo, a deteção de reações adversas raras - cf. Figura 2.

⁵ Essential Medicines and Health Products Information Portal (WHO). <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6164e/1.html>. Acedido em 12/08/2019

Figura 2:

Probabilidade de deteção uma reação adversa rara em função do n.º de indivíduos expostos (Adaptação de: “*Why there is a need for Pharmacovigilance?*”⁶)



Nesta representação gráfica pode verificar-se que aumentando, por exemplo, o n.º de indivíduos expostos de 500 para 30 000 a probabilidade de uma reação rara ser detetada aumenta de 5% para 95%.

É também na fase pós-comercialização que passam a conhecer-se melhor os efeitos decorrentes da utilização prolongada de um medicamento e se tornam por exemplo passíveis de deteção, pela primeira vez, reações com longo período de latência, como o são as de natureza carcinogénica. Ou que surge, pela primeira vez, informação relativa à utilização em determinados grupos populacionais ou em faixas etárias geralmente excluídos dos ensaios clínicos (como grávidas ou crianças).

Acresce que fora do contexto de ensaio clínico, a utilização do medicamento passa a ocorrer em ambiente “*real world*”, em que os doentes padecem frequentemente de outras doenças (proporcionando a deteção de fatores de

⁶ Amery WK. Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1999;8(1):61-64.

risco) e em que existe igualmente a possibilidade de interação, com alimentos ou com outros medicamentos concomitantes.

A utilização do medicamento numa população mais alargada poderá ainda revelar reações adversas decorrentes de utilizações diversas fora da AIM, isto é, fora das condições estabelecidas na aprovação do medicamento (seja ao nível da indicação terapêutica, da via ou modo de administração, ou ao nível da posologia). Um exemplo é a ocorrência de reação adversa num contexto de utilização *off-label* (em que o medicamento é intencionalmente administrado fora das condições aprovadas, mas com propósito clínico específico, eventualmente fundamentado em literatura científica existente ou em resultados de ensaios clínicos realizados, por exemplo, para outra indicação terapêutica). Outro exemplo é a possibilidade de ocorrência de reação adversa num cenário de erro de medicação (em que o medicamento é, de forma, não intencional, por exemplo administrado incorretamente ou numa posologia não preconizada). No contexto pós-AIM incluem-se ainda as utilizações abusivas (incluindo a overdose) e a exposição ocupacional.

No contexto de ensaio clínico existe, naturalmente, uma cuidadosa monitorização da segurança da utilização experimental de medicamentos, de forma a permitir a avaliação permanente da relação benefício-risco em que se baseou a autorização dos ensaios clínicos em curso e, caso necessário, se proceder à suspensão ou revogação da autorização concedida para a sua realização⁷. A autoridade nacional competente exerce esta vigilância através da gestão e avaliação de notificações de Suspeitas de Reações Adversas Graves e Inesperadas (SUSAR - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*), de Relatórios Anuais de Segurança e de outra informação de segurança, com o objetivo de detetar e avaliar sinais de segurança em contexto de investigação clínica.

⁷ Farmacovigilância dos ensaios clínicos:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/farmacovigilancia-ensaios-clinicos>. Acedido em 12/08/2019

Posteriormente à fase de investigação e já depois de o medicamento estar autorizado e colocado no mercado, a multiplicidade de situações reais e concretas, por natureza própria ausentes do contexto de ensaio clínico (anteriormente descritas neste capítulo), propicia a recolha de informação sobre reações adversas, complementar ou até então desconhecida.

Os sinais de segurança identificados na fase pós-comercialização do medicamento constituem o âmbito do presente trabalho.

GESTÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA: CONCEITOS FUNDAMENTAIS

A base legal da gestão de sinal na União Europeia encontra-se no Art.º 107h da Diretiva 2001/83/EC ⁸, no Art.º 28a do Regulamento No 726/2004⁹ e no capítulo III do Regulamento de execução (UE) N.º 520/2012 da Comissão ¹⁰ (de 19 de junho de 2012).

Contudo, a principal orientação que suporta a execução e a *compliance* com os requisitos legais para o processo de Gestão de Sinal é a ***Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management***, que constitui assim o documento de referência nesta área.

➤ DEFINIÇÃO DE SINAL

A *guideline* europeia de gestão de sinal (*GVP, module IX*) define sinal como:



“Informação com origem numa ou em múltiplas fontes (...) que **sugere** uma **nova potencial associação causal** ou um **novo aspeto** de uma associação conhecida

⁸ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019.

⁹ Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019.

¹⁰ Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019

(...) cujo grau de probabilidade é considerado suficiente para justificar uma ação de verificação.”

Esta definição encerra em si mesma pormenores importantes.

A palavra “sugere”, por exemplo, pretende precisamente tornar claro que um sinal não é (ou pelo menos não é “ainda”) um novo risco associado a um dado medicamento. Pode vir a revelar-se sê-lo, mas será necessário confirmar-se que o é, através da ação de verificação. Na prática, verificar é proceder a uma investigação mais aprofundada, prosseguindo com os passos da gestão de sinal subsequentes à deteção/identificação do mesmo.

Por outro lado, esta definição refere também de forma clara que tem de existir “grau de probabilidade considerado suficiente para justificar uma ação de verificação”. Este pormenor, que à partida poderá parecer insignificante, é um detalhe que na prática corrente, evita precisamente o desencadear desenfreado e injustificado de sinais porque se está por exemplo em presença de (apenas) uma notificação de suspeita de reação adversa. Isto porque a informação que se apresenta terá de conter algo de novo e que à partida se revela merecedor de ser investigado por, desde logo, se considerar poder existir plausibilidade de relação causal.

É certo que, na prática, não se pode excluir a possibilidade de, perante uma mesma informação de segurança, duas pessoas ou mesmo entidades diferentes poderem ter diferentes interpretações e/ou ações (o que em última análise poderá conferir ao processo da deteção de sinal algum grau de subjetividade). Provavelmente não será possível, “nunca”, anular totalmente esse grau de subjetividade. Mas a legislação relacionada com a gestão de sinal, ao referir, precisamente, que a deteção de sinal deverá seguir uma metodologia reconhecida, ao mencionar que sempre que necessário essa metodologia deverá incluir métodos estatísticos e, conseqüentemente, ao ter conduzido à elaboração de várias orientações específicas sobre a(s) metodologia(s) a seguir, veio

precisamente contribuir para que a deteção de sinais seja feita de uma forma cada vez mais universal e reproduzível.

Em suma e retornando à definição: quando se deteta um sinal é porque algo fez soar uma hipótese minimamente fundamentada de que aquela reação (nova ou com algum aspeto novo) poderá ter sido provocada por aquele medicamento.

A gestão de sinal permitirá aprofundar essa hipótese e chegar a uma conclusão.

➤ FONTES DE INFORMAÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA



As fontes de informação mais comuns conducentes a sinais são os sistemas/ bases de dados de notificação espontânea, os sistemas de farmacovigilância ativa (ex.: monitorização de doentes tratados com um determinado medicamento), os estudos clínicos (pós-autorização ou não) e a literatura científica.

Contudo, também poderão constituir-se como fontes relevantes de sinais os dados procedentes, por exemplo, de centros anti-venenos ou informação recolhida a partir de notícias difundidas nos *media*.

A monitorização da literatura científica é importante não só devido à natureza da evidência científica (mais robusta do que a que decorre unicamente de estudos de casos, como a informação da base de dados *EudraVigilance*), mas também devido ao facto de algumas reações adversas não serem facilmente detetadas através de sistemas de notificação, como por exemplo malformações congénitas (que podem demorar até vários anos para se manifestar).

Os relatórios elaborados pelos TAIM no âmbito do cumprimento das suas obrigações perante as autoridades regulamentares (como por exemplo os PSUR – *Periodic Safety Update Report*) são também uma importante fonte de nova informação de segurança (muito embora os respetivos sinais detetados por esta via não sigam depois para os restantes passos da gestão de sinal, pois são desde logo analisados pelas autoridades no âmbito do próprio processo que lhes deu origem).

Todas as fontes de informação anteriormente referidas podem ser utilizadas em diferentes fases do processo de gestão de sinal (deteção, validação ou avaliação). Na prática isso significa que se, num determinado contexto, uma fonte de informação específica poderá constituir a própria origem do sinal, num contexto diferente, em que um dado sinal tenha tido origem noutra tipo de informação, essa mesma fonte poderá constituir-se como uma ferramenta de validação ou de avaliação. Poderiam ser dados inúmeros exemplos.

Pensemos por exemplo no caso de um sinal de segurança detetado a partir de uma base de dados de notificação espontânea de uma empresa ou mesmo de uma autoridade nacional. Ao pretendermos validar ou mesmo avaliar esse sinal iremos com certeza recorrer a uma base de dados de maior dimensão, como à base de dados da FDA (*Food and Drug Administration*) ou ao *EudraVigilance* para verificar se há casos semelhantes ou se existe uma eventual desproporção estatística para o binómio medicamento-reação em estudo. Não obstante, podemos e devemos, numa monitorização de rotina, ter precisamente prevista a monitorização de uma base de dados de grande dimensão (como o *EudraVigilance*) mediante metodologia previamente definida para identificar novos sinais e, nesse âmbito, essas bases estão a ser utilizadas logo no primeiro passo: a deteção do sinal.

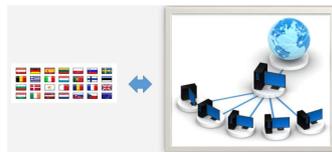
Um outro exemplo são os PSUR: se por exemplo a partir da notificação espontânea detetamos um sinal é natural ir verificar no PSUR se existe já alguma

referência ou análise sobre o mesmo. Mas como explanado anteriormente, pode ser o próprio *PSUR* a origem de um dado sinal e utilizarmos nesse caso literatura científica ou as bases de dados numa fase posterior (para o validar e/ou avaliar).

Ao invés, pode a literatura científica ser a fonte de deteção de um sinal, mas esta constitui igualmente uma fonte de informação incontornável quer para a validação, quer para a avaliação de sinais de segurança. E situação idêntica poderá ocorrer com praticamente todas as fontes de informação de segurança.

Existe por isso inerente quer às fontes de informação, quer relativamente aos próprios passos da gestão de sinal (que conheceremos melhor mais à frente) uma dinâmica de entrecruzamento, não existindo como veremos compartimentos “estanque”; as fases estão necessariamente interligadas umas com as outras e por isso, muitas das vezes, quando está a detetar-se/identificar-se um sinal, na prática já se está a entrar no campo da validação ou mesmo da avaliação do mesmo.

➤ MONITORIZAÇÃO DO EUDRAVIGILANCE: IMPORTÂNCIA PARA A DETEÇÃO DE SINAL



Como anteriormente referido, a realidade pós-ensaio clínico/pós-autorização proporciona condições singulares para a deteção de sinais de segurança¹¹.

¹¹ Council for International Organizations of Medical S, Working Group V. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.

As bases de dados de notificação de suspeitas de reação adversa constituem por isso uma fonte de informação não só muito importante, como incontornável.

A base de dados *EudraVigilance*, dada não só a sua dimensão (elevado n.º de casos) como a heterogeneidade de informação que nela contida (não restrita a dada área terapêutica ou população, mas antes relativa a medicamentos e populações/faixas etárias muito variados) constitui um repositório precioso de informação. Este repositório contém os casos recebidos nas agências europeias e nos TAIM dos países da União Europeia (e contém adicionalmente informação proveniente de alguns países não pertencentes à União Europeia).

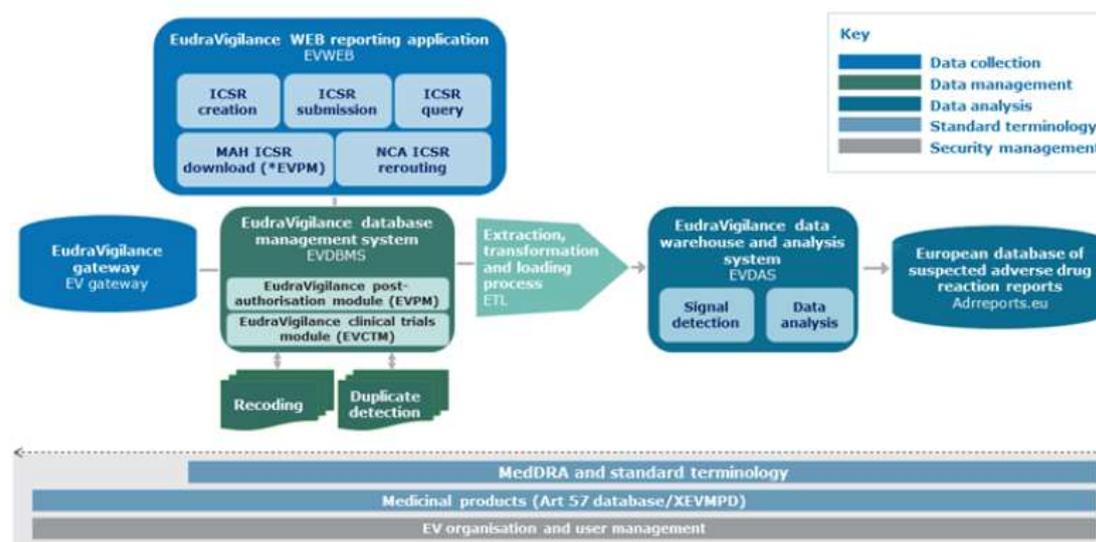
Até novembro de 2017 eram as autoridades regulamentares que encaminhavam para o EV quer os ICSR (*Individual Case Safety Report*) recebidos diretamente nas agências, quer as recebidas de TAIM.

Desde que foi lançado o novo sistema *EudraVigilance* (em novembro de 2017) os TAIM passaram a enviar diretamente os seus casos para o EV e existe depois um *rerouting* automático desses casos do EV para as bases de dados nacionais de reações adversas de cada autoridade.

Este sistema de informação de segurança engloba 2 módulos principais: um módulo relativo aos dados de segurança de Ensaio Clínicos (EVCTM – *Clinical Trials EudraVigilance Module*) e outro relativo aos dados de segurança pós-autorização (EVPM – *EudraVigilance Post-Authorisation Module*) – cf. Figura 3

Figura 3:

Componentes do sistema EudraVigilance e sua interligação – In: EudraVigilance system overview (EMA); <http://www.ema.europa.eu>



Foram também desenvolvidas ferramentas de processamento e tratamento de dados e também uma ferramenta específica para pesquisa e detecção de sinal (*EVDAS- EudraVigilance Data Analysis System*), que visam auxiliar as autoridades competentes e também os TAIM nas suas obrigações regulamentares. O acesso a estas ferramentas tem níveis diferenciados, devidamente estabelecidos na política de acesso ao *EudraVigilance*¹².

A população em geral tem também acesso a informação (não confidencial) contida no *EudraVigilance*, a qual é tornada pública através do portal da EMA: *Adreports.eu*. Neste portal estão disponíveis para consulta e nos vários idiomas europeus, várias tabelas e gráficos para cada medicamento e respetivas reações adversas notificadas – cf. Figura 4

¹² European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy); https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-3_en.pdf. Acedido em 12/08/2019

Figura 4:

Aspeto da ferramenta pública de pesquisa de notificações de suspeitas de RAM no sistema EudraVigilance – In: <http://www.adrreports.eu> ¹³

The screenshot displays the EudraVigilance website interface. At the top, there is a blue header with the European Union flag and the text 'Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas'. To the right of the header, there are links for 'Contactos | FAQ (Perguntas mais frequentes) | Glossário' and a language dropdown menu set to 'português (pt)'. Below the header is a navigation bar with links: 'Página inicial', 'Acerca', 'Compreender as notificações', 'Pesquisar', and 'Segurança do medicamento'. The main content area features a section titled 'Acesso online a notificações de suspeitas de efeitos secundários'. This section includes an image of white pills, a text box explaining that users can view information on suspected secondary adverse effects, and a search button labeled 'Pesquisar uma notificação'. Below this, there is a note about drug treatment duration and a section titled 'Informações mais relevantes' which contains a bullet point stating that information includes secondary suspected effects not necessarily related to the drug.

Pelos motivos expostos a informação contida na base de dados EV consiste numa irrefutável fonte de deteção de sinais de segurança.

Em 2012, o Regulamento de Implementação 520/2012 (no seu artigoº 18º) estabelecia já que:

“Os titulares de autorização de introdução no mercado, as autoridades nacionais competentes e a Agência devem assegurar a monitorização contínua da base de dados Eudravigilance, com uma frequência proporcional ao risco identificado, aos riscos potenciais e à necessidade de informação complementar.”

Na *guideline* de gestão de sinal ficou posteriormente definido que:

- a responsabilidade de monitorizar o EV para os medicamentos centralizados seria da EMA

¹³ EudraVigilance: Acesso online a notificações de suspeitas de efeitos secundários; <http://www.adrreports.eu/>. Acedido em 12/08/2019

- a responsabilidade de monitorizar os restantes medicamentos seria do Estado Membro (EM) *lead* de sinal para a substância ativa, constante em lista publicada (no *site* da EMA).

Por outro lado, o mesmo regulamento estabeleceu que:

“Os titulares de autorização de introdução no mercado devem monitorizar os dados disponíveis na base de dados Eudravigilance, na medida do acesso que lhes for concedido a essa base.”

Até novembro de 2017 os TAIM apenas tinham acesso no EV aos seus próprios casos.

Com a entrada em produção do novo sistema *EudraVigilance* e, com ele, a entrada em vigor da nova política de acessos a essa base de dados, os TAIM passaram a ter a oportunidade, mas também a responsabilidade de detetar e validar sinais de segurança acedendo não apenas aos seus casos, mas a casos de outros TAIM e também aos casos enviados pelas autoridades.

Esse acesso restringe-se aos casos relativos a medicamentos contendo uma substância ativa para a qual as empresas sejam TAIM no EEE - Espaço Económico Europeu. Com as alterações na base de dados europeia de reações adversas os TAIM passaram igualmente a ter acesso a ferramentas de deteção de sinal adaptadas ao seu nível de acesso.

De seguida descrever-se-á de forma breve a metodologia inerente à deteção de sinal nesta base de dados.

A monitorização do *EudraVigilance* é, atualmente, pedra basilar do sistema europeu de gestão de sinais de segurança.

➤ EUDRAVIGILANCE: CONCEITO DE DESPROPORÇÃO, DME E IME



Perto de 80% dos sinais discutidos no PRAC no ano de 2018 foram identificados através da análise de dados no *EudraVigilance*¹⁴.

A deteção de sinais no EV é efetuada através da avaliação periódica da informação extraída do EV, previamente tratada e agregada.

A EMA disponibiliza essa informação aos Estados Membros (que previamente definem a periodicidade pretendida para a sua receção) sob a forma de ficheiros excel, os chamados *e-RMR* (*electronic reaction monitoring reports*). Existe também uma versão destes ficheiros disponível para os TAIM.

Estes ficheiros são fornecidos por cada medicamento (no caso concreto destes ficheiros cada documento diz respeito a uma substância ativa).

Cada linha do Excel diz por sua vez respeito a um termo *MedDRA PT* (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, hierarquia nível *PT* – *preferred term*) ou seja, a uma reação.

Em cada linha desse ficheiro excel, distribuída por várias colunas, pode por isso encontrar-se informação extensa, mas automaticamente compilada a partir da base de dados, relativa a cada ao binómio medicamento/reação.

Em cada linha do ficheiro excel o medicamento mantém-se, mas a reação é diferente; o conjunto das linhas representa todas as reações alguma vez notificadas no EV para aquele medicamento.

¹⁴ 2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission; https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2018-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf.

Acedido em 12/08/2019

O agregado de informação presente neste ficheiro *e-RMR* contém, consoante a coluna em causa, informação do tipo qualitativo ou quantitativo.

Na informação qualitativa inclui-se a indicação se aquela reação se trata de termo *MedDRA* presente nalguma lista especial de termos (ex: se se trata de um *IME*¹⁵ – *Important Medical Event* e/ou um *DME*¹⁶ – *Designated Medical Event*) – cf. exemplo na Figura 5.

Na informação quantitativa podemos por exemplo encontrar o n.º total de casos no EV, ou o resultado do cálculo de desproporção, ou seja, o valor do *ROR* (*Reporting Odds Ratio*) – cf. Figura 5 e Figura 6.

Figura 5 :

Secção de um ficheiro *e-RMR* em que consta a menção a termo *IME/DME* e também os totais da reação no EV– In: *EudraVigilance User Manual*¹⁷

Active Substances	SOCs	PTs	IME / DME	New EVPM	Total EVPM
Active substance	Gastr	Pancreatitis	Ime / Dme	0	8
Active substance	Gastr	Pancreatitis Acute	Ime / Dme	1	4
Active substance	Inv	Amylase Increased		0	5
Active substance	Inv	Lipase Increased		0	9

¹⁵ Important medical event (IME) terms list (MedDRA version 22.0). EMA/175234/2019. Ficheiro excel disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>. Acedido em 12/08/2019

¹⁶ Designated Medical Event (DME) list. EMA/557113/2016. Ficheiro excel disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>. Acedido em: 12/08/2019

¹⁷ EudraVigilance User Manual (Marketing Authorisation Holders - EudraVigilance access via the EudraVigilance Data Analysis System). EMA/167839/2016; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf. Acedido em 12/08/2019

Figura 6:

Secção de um ficheiro e-RMR em que consta o resultado do ROR relativo (no caso em apreço o ROR relativo pediátrico)– In: *EudraVigilance User Manual*

Active Substance	SOC	PT	IME/DME	New Paed	Tot Paed	Relative ROR (-) Paed vs Others	SDR Paed
Substance 1	Infec	Bacterial Sepsis	Ime	1	3	2.92	Yes
Substance 1	Genrl	Death	Ime	1	4	1.05	Yes
Substance 1	Hepat	Hepatitis Acute	Ime	2	3	1.90	Yes

O ROR consiste no cálculo de desproporção atualmente aplicado no *EudraVigilance* (existem outros, como o *information component* ou o *empirical bayes geometric mean*). Na prática o conceito de desproporcionalidade ROR toma a forma de um ratio (razão) entre a proporção de ICSR espontâneos notificados relativos a um binómio medicamento-reação adversa específico e a proporção que poderia ser esperada se não existisse qualquer relação entre o medicamento e a reação¹⁸. Ou seja: determina se a frequência de notificação de uma reação a um medicamento é estatisticamente superior à frequência esperada de notificação. O valor “esperado” calcula-se com base na frequência de notificação dessa reação a todos os outros medicamentos.

Nas figuras abaixo apresentadas pode conferir-se mais em pormenor a fórmula matemática que é aplicada no EV (primeiro em termos genéricos e depois com um exemplo concreto).

¹⁸ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I – Methodological Aspects of Signal Detection from Spontaneous Reports of Suspected Adverse Reactions. European Medicines Agency; 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Acedido em 12/08/2019

Figura 7:

Fórmula de cálculo do ROR (*Reporting Reports Ratio*). In: *EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders*¹⁹

Calculation of the ROR

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

➤ The calculation of the **ROR** is based on a two-by-two contingency table

	Event	Not Event
Medicinal product	a	b
Not product	c	d

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

➤ The 95% confidence interval of the **ROR** is also computed in the eMR

a Number of individual cases with the suspected medicinal product and the adverse event

b Number of individual cases with the suspected medicinal product but not event of interest

c Number of individual cases with the event of interest but not the medicinal product of interest

d Number of individual cases with no event of interest or medicinal product of interest

Figura 8:

Exemplo de aplicação da fórmula de cálculo do ROR (*Reporting Reports Ratio*). In: *EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders*

ROR example

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

$$**ROR** = \frac{15/100}{5,000/100,000} = 3$$

	Event	Not Event
Medicinal product X	15	100
Not product X	5,000	100,000

This example provides us with the 'idea' that nausea in relation to product X is reported 3 times more than expected

a 15 reports of nausea with the medicinal product X

b 100 reports with medicinal product X and no event of nausea

c 5,000 reports of nausea reported with all other medicinal products in the database (reports with medicinal X among other products are excluded)

d 100,000 reports with all other medicinal products in the database not including nausea (reports with medicinal X among other products are excluded)

¹⁹ EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders (EMA); https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-evdas-training-marketing-authorisation-holders-training-module-ev-m5b_en.pdf. Acedido em 12/08/2019

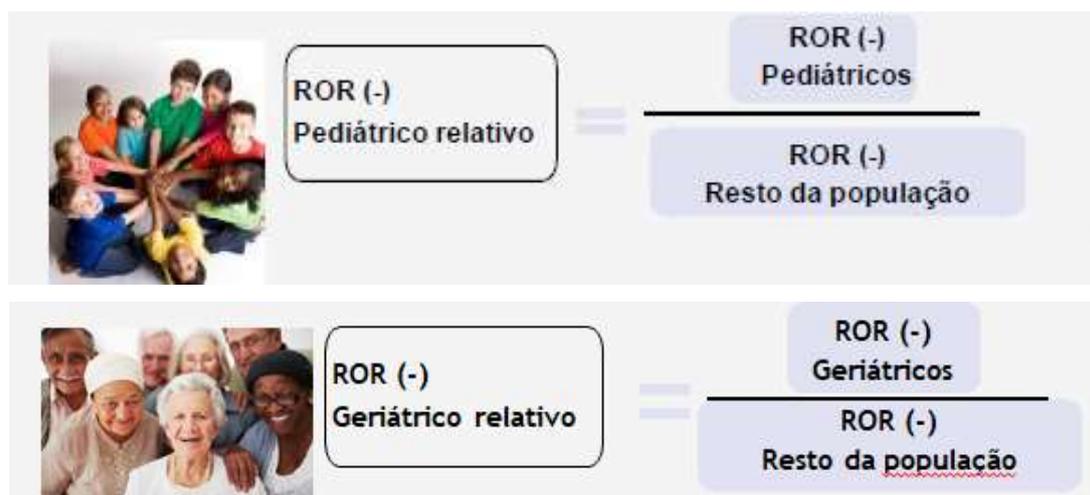
Foi estabelecido que para o *EudraVigilance*, se está em presença de um sinal de desproporção (SDR - *Signal of Disproportionate Reporting*)²⁰ quando:

1. Aplicando um intervalo de confiança de 95%, o limite inferior (ROR⁻) é >1
2. Existem 3 ou mais casos no EV (se for um medicamento incluído na lista de monitorização adicional da EMA²¹) ou 5 casos (nos restantes medicamentos)
3. A reação adversa em causa pertence à lista de *Important Medical Events* (IME List).

Existem depois cálculos adaptados para as populações pediátrica e geriátrica, pelas suas especificidades – cf. Figura 9

Figura 9:

Representação das fórmulas do ROR⁻ (populações pediátrica e geriátrica) – In: Manhã Informativa– Gestão de Sinal: conceitos fundamentais e legislação aplicável²²



²⁰ Screening for adverse reactions in EudraVigilance. European Medicines Agency; 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>. Acedido em 12/08/2019

²¹ List of medicinal products under additional monitoring. EMA/245297/2013 Rev.69. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>. Acedido em 12/08/2019

²² Manhã Informativa da DGRM – Gestão de Sinal: conceitos fundamentais e legislação aplicável (Leonor Nogueira Guerra). <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2408537/Apresentação+-+Leonor+Nogueira/fbc716dc-6ed6-4d1b-8ado-3ef20290d14b>

É muito importante ter presente que um sinal de desproporção não é um “ponto de chegada”, mas antes um “ponto de partida” ou seja, não é mais do que uma indicação estatística de suporte à decisão de rever os casos manualmente. O facto de existir uma associação estatística não implica que exista uma relação entre a reação e o medicamento. A revisão clínica dos casos é sempre essencial (para efeitos de validação e/ou avaliação do sinal). Nessa análise deverá simultaneamente ter-se em conta o risco de viés devido a eventuais notificações duplicadas (ex: mesmo caso; diferentes notificadores), de aumento de frequência de notificação devido a atenção mediática, etc. Deve igualmente ter-se em conta informação existente relativa a eventual aumento da frequência da reação, às populações em que ocorreu, se houve reexposição ao medicamento e qual o respetivo *outcome*. Informação relativa a situações de abuso, mau uso, *overdose*, exposição ocupacional ou erros de medicação deve também ser considerada.

Por contraposição é essencial ter sempre presente que reações clinicamente relevantes podem não apresentar desproporção estatística. Assim, a monitorização dos dados do *EudraVigilance* não pode nem deve limitar-se à análise dos sinais de desproporção.

A análise crítica da informação complementar presente no ficheiro *e-RMR* conduz em muitos casos a uma revisão clínica individualizada das respetivas notificações e pode mesmo vir a gerar um sinal de segurança, mesmo não existindo qualquer sinal de desproporção (o que pode acontecer, por exemplo, quando há notificação de casos fatais ou quando ocorreu uma reação pertencente à lista de termos *DME*, que consiste numa reação de gravidade clínica elevada e frequentemente associada a fármacos). Com a lista de *DME* ficam, assim, “sinalizados” para revisão casos de suspeita de RAM clinicamente relevantes, regra geral mais raros (n.º total de casos reduzido) e também mais graves (Exs.: casos com as RAM: *Acute hepatic failure, Acute kidney injury, Blindness*).

A utilização de métodos quantitativos deve por isso ser sempre acompanhada da avaliação clínica dos casos e/ou de outros dados considerados relevantes e adequados à análise.

➤ GESTÃO DE SINAL: DEFINIÇÃO, SEQUÊNCIA E INTERVENIENTES



A identificação de um novo sinal de segurança consiste apenas no primeiro passo de um procedimento que visa concluir se, de facto, estamos em presença de alguma informação nova relacionada com um risco associado a um medicamento.

Ao conjunto das fases que constituem esse processo dá-se o nome de “Gestão de Sinal”.

A Gestão de Sinal foi definida nas GVP como:

“Conjunto de atividades desenvolvidas para determinar se existem novos riscos associados a uma substância ativa ou medicamento ou se os riscos conhecidos se alteraram (com base na análise de ICSRs, dados agregados de estudos, literatura ou outras fontes)”

Na gestão do sinal incluem-se também todos os aspetos relacionados com as recomendações, decisões, comunicações e rastreio e acompanhamento dos assuntos. A troca de informação está inerente a todas as fases do processo, estabelecendo-se, sempre que necessário, entre os diferentes *stakeholders*.

A legislação de farmacovigilância de 2012 conferiu ao processo europeu de gestão de sinal algumas características, entre as quais uma particularidade que permitiu aumentar a eficiência, evitando a duplicação de recursos e aumentando a massa crítica: o *worksharing* (partilha de trabalho). Na prática este *worksharing* é um método de cooperação mediante pressupostos previamente definidos na legislação e guidelines aplicáveis.

A monitorização de segurança de medicamentos na UE está, no caso de medicamentos autorizados por procedimento centralizado, alocada a relatores (e respetivo país). Para medicamentos autorizados por procedimento nacional em mais do que um estado membro (seja por procedimento de reconhecimento mútuo, descentralizado ou puramente nacional) existe um *lead member state*.

A lista de países é publicada pela EMA²³ e atualizada quando se verificam alterações. Cada autoridade reguladora é assim responsável pela deteção e gestão de sinal para o conjunto de medicamentos (não centralizados) relativamente aos quais é *lead* na lista *worksharing*.

Relativamente aos medicamentos centralizados, cada país é responsável pela gestão do sinal para os quais é *rporteur* (relator) no PRAC. A função de deteção de sinal para medicamentos centralizados é da EMA, que também tem funções de apoio às autoridades na gestão do processo de avaliação relativamente a todos os medicamentos, de aprovação centralizada ou não (em especial funções de apoio no PRAC).

Portugal (PT) tem atualmente o papel de relator no PRAC de diversos medicamentos de aprovação centralizada, sendo assim o país responsável pela avaliação dos sinais de segurança relacionados com os mesmos. Na lista desses medicamentos incluem-se, por exemplo, medicamentos antirretrovirais inovadores (cf. na Figura 10 um exemplo de sinal com avaliação concluída em 2018, em que PT foi o país relator/responsável pela avaliação).

²³ List of substances and products subject to worksharing for signal management (updated on 25/04/2019). EMA/563056/2014 Rev. 8. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>. Acedido em 13/08/2019

Figura 10:

Exemplo de sinal com medicamento de aprovação centralizada, em que Portugal foi país relator

– In: Farmacovigilância em Portugal: 25 ANOS (Capítulo: Gestão de Sinais²⁴)

Ano	Medicamento	Reação	Fonte do sinal	Outcome do sinal
2018	Medicamentos antirretrovirais indicados no HIV	<i>Autoimmune hepatitis</i>	Eudravigilance + literatura (revisão cumulativa submetida pelo TAIM a pedido do PRAC)	Alteração ao RCM: Inclusão da menção a esta reação nas secções 4.4 (advertências e precauções especiais de utilização) e 4.8 (efeitos indesejáveis).

Relativamente a medicamentos não centralizados Portugal é atualmente *lead* de 58 substâncias ativas e/ou associações de substâncias para efeitos de monitorização do EV/deteção de sinal (e posterior avaliação, se aplicável). Nesse âmbito, detetou sinais de segurança que culminaram em diferentes *outcomes* (cf. abaixo exemplo em que a recomendação final do *PRAC* consistiu em alterações ao RCM – Resumo das Características do Medicamento e FI – Folheto Informativo):

Figura 11:

Exemplo de sinal com medicamento de aprovação nacional, em que Portugal foi país *lead* – In:

Farmacovigilância em Portugal: 25 ANOS (Capítulo - Gestão de Sinais)

Ano	Medicamento	Reação	Fonte do sinal	Outcome do sinal
2016	Sulfato ferroso	<i>Mouth Ulceration</i>	Eudravigilance + literatura (revisão cumulativa submetida pelo TAIM a pedido do PRAC)	Alteração ao RCM e FI: Incluiu advertência para que os comprimidos não fossem mantidos na boca, mastigados ou chupados (mas engolidos inteiros com água).

Como já referido, os sinais detetados num âmbito de um procedimento regulamentar concreto, por exemplo em *PSUR*, são avaliados no âmbito desse mesmo processo, não se aplicando os passos da gestão de sinal.

²⁴ Nogueira Guerra, Leonor; Pinheiro, Luís. Gestão de Sinais. In: Sofia Oliveira Martins e Maria do Céu Machado (Nota de Editor e Prefácio). Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. – pp. 203-212 Lisboa. Infarmed, I.P.

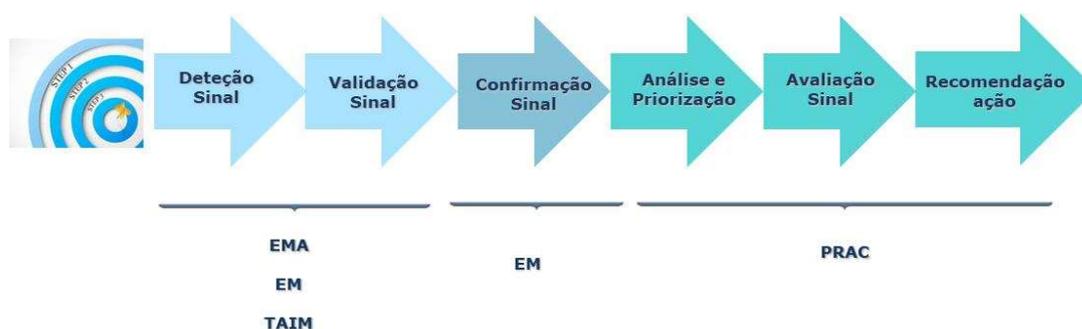
O sistema europeu de gestão de sinal contempla as fases: deteção, validação, confirmação, análise e priorização, avaliação e recomendação de ação.

Consoante os casos e respetivo *outcome* de dada fase da gestão, podem ou não aplicar-se as fases seguintes (ex.: se a validação for negativa não se prossegue para a fase de confirmação).

Na Figura 12 pode conferir-se a sequência destas fases e também quais os *stakeholders* que desempenham um papel mais preponderante em cada uma delas.

Figura 12:

Passos da Gestão de Sinal. *In*: Manhã Informativa da DGRM – Gestão de Sinal: conceitos fundamentais e legislação aplicável



Descrever-se-á de seguida cada uma das fases deste processo.

- **DETEÇÃO DE SINAL**



É o processo de identificação de sinais a partir de dados de qualquer fonte.

Trata-se de uma abordagem multidisciplinar, que pode utilizar apenas uma ou múltiplas fontes de informação. As metodologias são também variadas. Pode por exemplo detetar-se um sinal a partir da revisão individualizada de notificações de suspeitas de reação adversa, através da revisão de literatura, aplicando métodos quantitativos simples aos dados de que se dispõe (pretendendo por exemplo comparar com dados anteriores) ou, pelo contrário, podem aplicar-se algoritmos complexos que visem detetar sinais de desproporção estatística (ex.:

quando a fonte de informação se trata de uma base de dados de grandes dimensões, como o EV).

Como anteriormente referido, os TAIM passaram a ter, desde novembro de 2017, um acesso mais alargado aos casos de suspeita de RAM contidos na base de dados *EudraVigilance*. Foi contudo estabelecido um período piloto inicial de 1 ano (entretanto prolongado), em que apenas TAIM cujas substâncias ativas façam parte de uma lista de monitorização específica publicada pela EMA²⁵ têm obrigação de monitorizar o EV e informar a Agência e autoridades relativamente a sinais validados. Todos os outros TAIM terão acesso aos dados do EV mas não têm a obrigação de monitorizar continuamente o EV nem de informar as autoridades e agência.²⁶

Relativamente à deteção de sinal é importante referir que apesar de na atualidade e dada a enorme quantidade de dados que se dispõe, ser imprescindível e muito importante recorrer a ferramentas estatísticas para detetar sinais, não deve nunca subestimar-se nenhuma fonte de informação.

Também não devem subestimar-se as metodologias mais “simples”, pois um sinal de segurança relevante pode ter origem (apenas) numa revisão cuidada da informação sem que tenha havido recurso a qualquer cálculo matemático. Os conhecidos episódios da história da farmacovigilância que conduziram precisamente aos programas internacionais de monitorização de fármacos são, ainda hoje, um excelente exemplo disso...

²⁵ List of active substances involved in the pilot on signal detection in EudraVigilance by marketing authorisation holders (updated on 20/07/2018). EMA/701527/2017 Corr 6. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>. Acedido em 12/08/2019

²⁶ Questions & answers on signal management; EMA: 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf. Acedido em 12/08/2019

- VALIDAÇÃO DE SINAL



É o processo de análise preliminar de dados com o objetivo de verificar se a documentação disponível contém evidência suficiente que demonstre a existência de uma (nova) potencial associação causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, que justifique o prosseguimento da análise.



Este processo é conduzido pela entidade que detetou o sinal (EM, EMA ou TAIM). Nesta fase deve ter-se em conta a robustez das evidências, a relevância clínica e o conhecimento pré-existente relativamente à reação (consultando por exemplo, o respetivo RCM).

A validação de sinal não se trata, regra geral (a não ser que as evidências sejam desde logo muito claras) de uma avaliação que conduza a uma conclusão relativa ao sinal; trata-se apenas de um processo que visa chegar à decisão de continuar, ou não, a análise e (de passar ou não às fases seguintes da gestão).

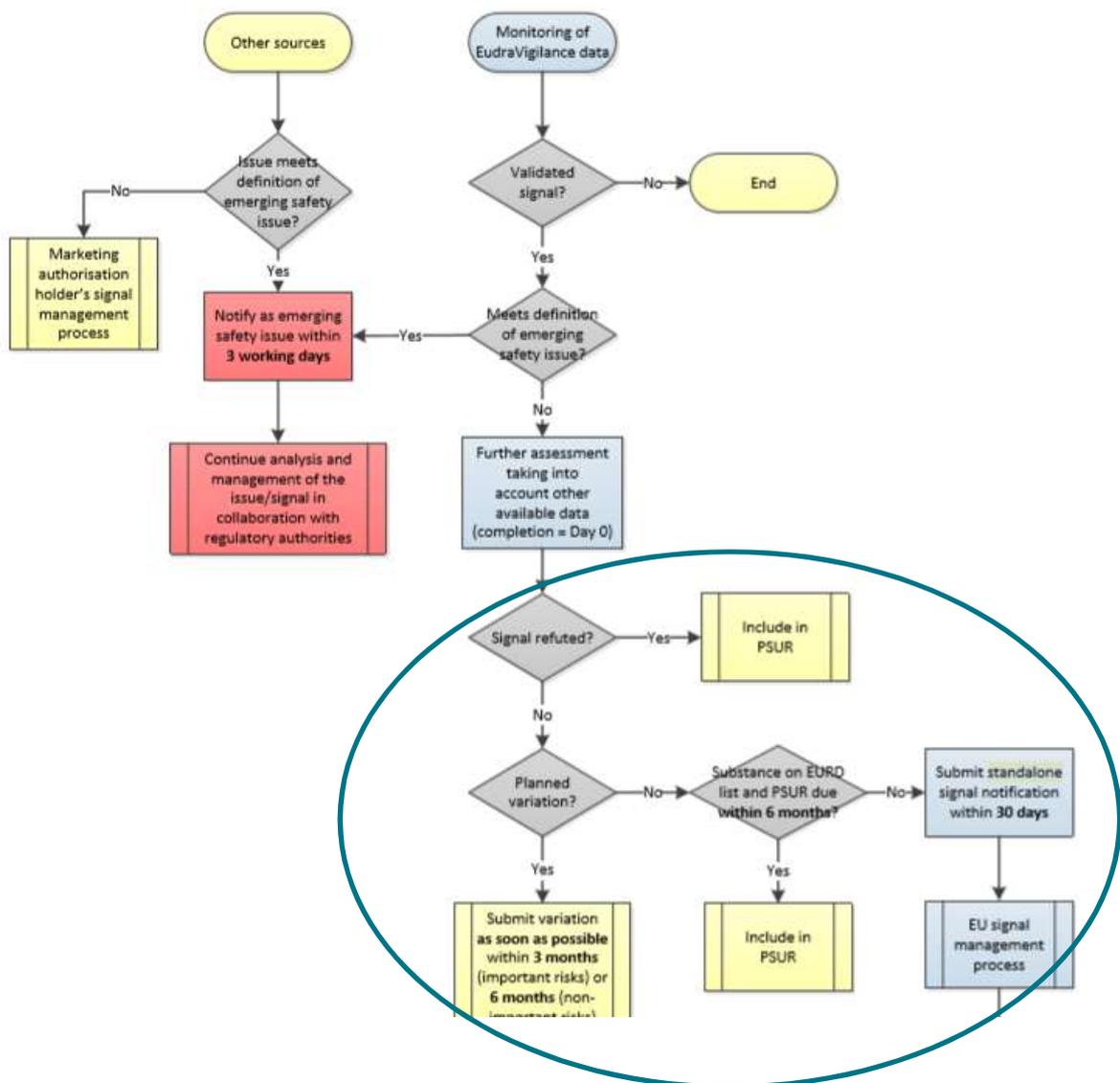
Quando um sinal é validado positivamente por um EM ele deverá (regra geral) ser introduzido na ferramenta europeia *EPITT* (*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool*) para confirmação pelo país *Rapporteur* ou *lead* do sinal.

Se for um TAIM a validar um sinal com base em dados do EV, deverá primeiro equacionar a possibilidade de submeter uma alteração à informação do medicamento ou englobar a análise no próximo *PSUR* (se estiver próximo). Apenas quando nenhuma destas duas situações é exequível é que o TAIM deve submeter uma “*standalone signal notification*” (notificação de sinal).

As notificações de sinal provenientes de TAIM, depois introduzidas no *EPITT*, seguem a partir desse momento o mesmo procedimento de qualquer outro sinal que tivesse sido detetado por uma autoridade competente ou pela EMA) – cf. Figura 13.

Figura 13:

ESI e sinais detetados pelo TAIM a partir de dados EV – notificações e opções de procedimento –
In: GVP IX



- CONFIRMAÇÃO DE SINAL

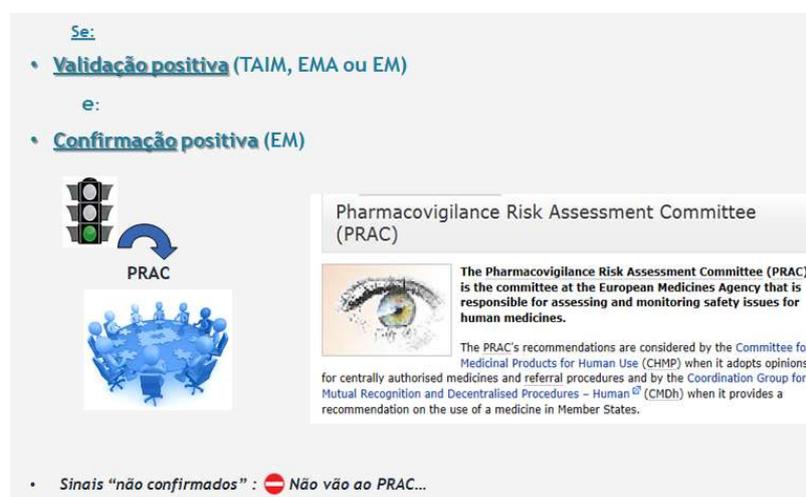


Trata-se de uma comunicação, via *EPITT*, se o sinal é ou não “confirmado”. Essa comunicação tem de ser feita no prazo de 30 dias a partir da receção e está a cargo do *Rapporteur* do medicamento no PRAC (no caso de medicamento centralizados), pelo estado membro *lead* do sinal na respetiva lista *worksharing* de deteção de sinal (no caso de substâncias de medicamentos não centralizados constantes nessa lista), ou pelo Estado Membro que validou o sinal (quando não existem nem *Rapporteur* nem *lead* atribuídos).

Em termos práticos, o país que confirma um sinal procedeu a uma revalidação do mesmo (a validação inicial foi feita pelo país que gerou o sinal, quando diferente do responsável pela confirmação). Quando um sinal é confirmado no *EPITT* é simultaneamente circulado por todos os países o respetivo relatório de confirmação. Qualquer sinal “confirmado” no *EPITT* é agendado para avaliação pelo *PRAC*, onde lhe é atribuída uma prioridade – cf. Figura 14.

Figura. 14:

Esquema simplificado do processo de confirmação de sinal – *In: Manhã Informativa da DGRM – Gestão de Sinal: conceitos fundamentais e legislação aplicável*



- PRIORIZAÇÃO DE SINAL



É um processo transversal a todas as fases da gestão de sinal, que visa identificar os sinais que sugerem riscos com um impacto potencial na saúde dos doentes e/ou na saúde pública ou que poderão de forma significativa afetar o perfil benefício-risco do medicamento (isto, é, requerem atenção urgente e gestão imediata da questão em causa). Mediante a prioridade atribuída, é definido no PRAC o respetivo calendário de avaliação (nos casos em que a avaliação do sinal não fica desde logo concluída e se revela necessária a obtenção e avaliação de informação adicional).

Embora a prioridade a atribuir a um sinal tenha lugar oficialmente no PRAC, na prática este processo abrange todas as fases da gestão de sinal, pois logo a partir da sua deteção, o sinal poderá requerer medidas imediatas (como por exemplo uma suspensão de lote).

- AVALIAÇÃO DE SINAL



É o processo de análise aprofundada de um sinal validado previamente, tendo em conta todas as evidências disponíveis, que visa determinar se existem novos riscos que têm relação causal com a substância ativa ou com o medicamento em causa ou se os riscos conhecidos se alteraram.

Formalmente este passo decorre nas reuniões do PRAC, mas naturalmente que o país responsável por levar este assunto ao comité já analisou previamente toda a documentação disponível e elaborou antecipadamente o respetivo relatório de avaliação, que é circulado por todos os países de acordo com a *timetable* previamente definida. Esse relatório é passível de integração prévia e análise crítica (pelo relator no *PRAC*) dos comentários emitidos pelos outros países e

pelo TAIM, sendo posteriormente circulada uma versão atualizada do mesmo, antes da reunião.

O objetivo final da avaliação de um sinal é a identificação da necessidade de recolha de informação adicional (exemplo: solicitar uma revisão cumulativa ao TAIM, para posterior reanálise pelo PRAC), ou a necessidade de recomendação de uma medida regulamentar.

- RECOMENDAÇÃO DE AÇÃO



De cada vez que um sinal vai ao PRAC há uma recomendação de ação.

Quando a recomendação consiste numa revisão cumulativa a ser submetida pelo TAIM (num prazo estabelecido) trata-se de uma recomendação diretamente aplicável pelos TAIM. Já as recomendações do PRAC relativas a ação regulamentar (exemplo: alteração da informação do medicamento, como alterações ao RCM – Resumo das Características do Medicamento ou ao FI – Folheto Informativo) têm de ser submetidas a aprovação pelo CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), se o sinal envolver um medicamento centralizado.

Se se tratar de medicamentos aprovados por procedimento nacional as recomendações são enviadas previamente ao CMDh (*Co-ordination group for mutual recognition and Decentralised procedures*), para informação. As medidas recomendadas são variadas e podem por exemplo consistir em:

- Elaboração de uma carta ao profissional de saúde
- Alterações ao RCM e FI (o mais frequente)
- Pedido de informação adicional ao TAIM (pedido de revisão cumulativa)
- Decisão de avaliação do assunto no próximo relatório periódico de segurança
- Recomendação de realização de um estudo observacional
- Medidas mais gravosas, como a suspensão ou revogação de AIM.

Todos os meses a Agência Europeia do Medicamento publica um resumo relativo aos sinais de segurança discutidos na última reunião do PRAC, que inclui a recomendação para cada um deles– cf. Figura 15

Figura 15:

Página da EMA (recomendações do PRAC de sinais de segurança). In: www.ema.europa.eu²⁷

The screenshot shows the EMA website interface. At the top, there is a search bar and navigation menus for 'Medicines', 'Human regulatory', 'Veterinary regulatory', 'Committees', 'News & events', 'Partners & networks', and 'About us'. The main content area is titled 'Human regulatory' and has sub-sections for 'Overview', 'Research and development', and 'Marketing authorisation'. Under 'Marketing authorisation', there are links for 'Post-authorisation' and 'Herbal products'. A sidebar on the left lists various topics like 'Advanced therapies', 'Availability of medicines', 'Certifying medicinal products', and 'Changing the (invented) name of a medicinal product'. The main content area features the title 'PRAC recommendations on safety signals' with a 'Share' button. Below the title is a 'Table of contents' with two items: 'PRAC recommendations on safety signals: monthly overviews' and 'List of safety signals discussed since September 2012'. A paragraph explains that each month the EMA publishes an overview listing all safety signals discussed during the latest PRAC meeting and the recommendations given for each.

The image shows the EMA logo and the text 'EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH'. Below the logo, it states '5 August 2019¹', 'EMA/PRAC/347675/2019', and 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)'. The main title is 'PRAC recommendations on signals' and it notes 'Adopted at the 8-11 July 2019 PRAC meeting'.

2. Recommendations for submission of supplementary information				
INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Imiquimod	Pemphigus, new onset and relapse (19441)	Adam Przybyłkowski (PL)	Supplementary information requested (submission by 28 August 2019)	Meda AB

3. Other recommendations				
INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Parenteral nutrition products ⁶ containing amino acids and/or lipids with or without admixture of vitamins and/or trace elements	Adverse outcomes in neonates treated with solutions not protected from light (19423)	Ulla Wändel Liminga (SE)	· See section 1.1 · Distribute a direct healthcare professional communication (DHPC) with one MAH acting as contact point for the national competent authority in each member state on behalf of the other MAHs	MAHs of parenteral nutrition products containing amino acids and/or lipids with or without admixture of vitamins and/or trace elements

²⁷ PRAC recommendations on safety signals; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em 13/08/2019

➤ SINAIS DE ATENÇÃO ESPECIAL (*ESI - EMERGING SAFETY ISSUE*)



Um *ESI (Emerging Safety Issue)* consiste numa questão de segurança que o TAIM considera que requer atenção urgente pela autoridade competente, devido ao potencial *major impact* no balanço benefício-risco do medicamento e/ou na saúde do doente ou saúde pública. Está por isso inerente a estas questões de segurança a potencial necessidade de medidas regulamentares imediatas e a comunicação a doentes e profissionais de saúde. Estes sinais de atenção especial podem por exemplo advir de:

- Estudos a decorrer ou recentemente finalizados em que se verificou uma taxa aumentada e não esperada de eventos fatais ou que colocaram a vida em risco
- Notificação espontânea ou literatura científica publicada em que surgiu informação que poderá conduzir a contraindicação, restrição ou mesmo a retirada do medicamento do mercado
- Ações *major* relacionadas com segurança fora da U.E., como restrições no uso ou a suspensão



No caso de surgir um *ESI* o TAIM tem obrigatoriamente de informar de imediato por escrito as autoridades onde o medicamento está autorizado. Tem também de informar a EMA.

SINAIS DE SEGURANÇA AVALIADOS NO PRAC - 2018



Todos os sinais validados e confirmados pelo país *lead* ou *Rapporteur* são levados ao PRAC para análise preliminar e avaliação.

Em 2018 foram confirmados, priorizados e avaliados pelo PRAC 114 sinais de segurança, o que representa um aumento de 39% relativamente ao ano anterior (em 2017 o n.º de sinais foi de 82).

Desses 114 sinais:

- 74 foram detetados e validados pela EMA
- 40 foram validados pelos Estados Membros

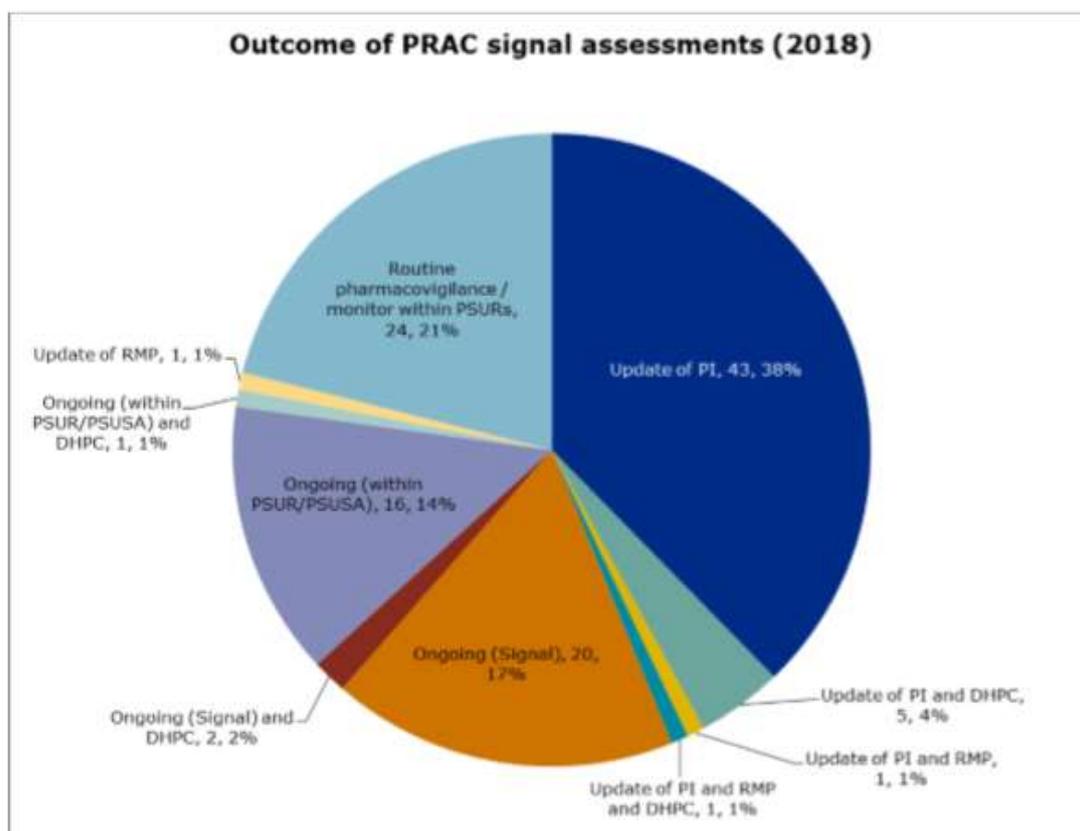
Esta deteção teve lugar no contexto da monitorização geral de segurança por parte das entidades referidas, monitorização essa que incluiu a revisão dos ficheiros *e-RMR*, a revisão dos *ICSRs* e a revisão de literatura, entre outras fontes. O facto de a EMA ter validado um n.º superior de sinais (relativamente ao conjunto dos Estados Membros) pode nomeadamente estar relacionado com a sua responsabilidade de monitorização dos dados do *EudraVigilance* para os medicamentos centralizados. Uma vez que muitos destes medicamentos fazem parte da lista de monitorização adicional, a lista a cargo da EMA em termos de monitorização inclui por isso e necessariamente medicamentos inovadores, em que existe maior probabilidade de se detetarem potenciais novos riscos. Não podem, no entanto, excluir-se outras razões, por exemplo os recursos alocados a esta área específica.

Em termos gerais, 79% dos sinais avaliados no PRAC em 2018 incluíram como fonte dados do *EudraVigilance* (o que confirma a importância desta base de dados para a deteção de sinais).

Relativamente aos *outcome* da avaliação no PRAC, os resultados foram variados - cf. Figura 16.

Figura 16:

Outcomes de sinais avaliados no PRAC (2018). In: 2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission



Legenda:

PI: Informação do Produto; **DHPC:** Comunicação Direta a Profissional de Saúde; **RMP:** Plano de Gestão do Risco; **PSUR:** Relatório Periódico de Segurança; **PSUSA:** Avaliação Única do PSUR.

Em termos globais, 50 dos sinais avaliados (44%) resultaram numa recomendação de ação que incluiu a atualização da informação do produto, proporcionando assim orientação atualizada relativa à utilização segura e eficaz destes medicamentos. Em 6 destes casos, o PRAC recomendou, adicionalmente, uma comunicação direta ao profissional de saúde para dar destaque a informação nova destinada ao prescritor. Noutros dois recomendou ainda a atualização do plano de Gestão do Risco. Em 24 dos sinais (21%) foi considerada suficiente uma monitorização de segurança de rotina. A avaliação de 39 sinais (34%) estava ainda a decorrer na data de bloqueio dos dados: para 22 deles via procedimento de sinal e para 17 no contexto do próximo PSUR/PSUSA.

Para além dos dados expostos, neste relatório da *EMA* pode consultar-se uma lista de todos estes sinais e o respetivo *status* à data de 31/12/2018. Para exemplificar a informação que pode ser encontrada apresenta-se abaixo parte inicial dessa mesma lista - cf. Figura 17.

Figura 17:

Secção da lista de sinais priorizados e avaliados no PRAC (2018). *In*: 2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission

Drug	Issue/signal	Status or outcome
Abacavir, dolutegravir, lamivudine, zidovudine, atazanavir, cobicistat, darunavir, emtricitabine, tenofovir alafenamide, didanosine, rilpivirine, efavirenz, tenofovir disoproxil, elvitegravir, rilpivirine, enfuvirtide, etravirine, fosamprenavir, indinavir, zidovudine, lopinavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, saquinavir, stavudine, tipranavir	Autoimmune hepatitis	update of PI
Adalimumab	Lichenoid keratosis	update of PI
Alectinib	Erythema multiforme	ongoing (within PSUR/PSUSA)
Alemtuzumab	Cytomegalovirus infection	update of PI
Amitriptyline	Dry eye	update of PI
Amitriptyline; dosulepin; oxybutynin; paroxetine; procyclidine	Dementia	routine pharmacovigilance / monitor within PSURs
Apixaban	Neutropenia	routine pharmacovigilance / monitor within PSURs
Apixaban	Pancreatitis	ongoing (Signal)
Apixaban	Tubulointerstitial nephritis	routine pharmacovigilance / monitor within PSURs
Apixaban; edoxaban	Signal of drug interaction with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and/or serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) leading to increased risk of bleeding	update of PI

CONCLUSÃO: PERSPETIVA FUTURA DO SISTEMA EUROPEU DE GESTÃO DE SINAL



Numa era em que a investigação e o desenvolvimento de novos medicamentos adquire cada vez mais importância, a deteção da ampla variedade de reações adversas e outros problemas associados a medicamentos (nomeadamente inovadores) e a caracterização, tão cedo quanto possível, dos fatores predisponentes, constituem enormes desafios para a farmacovigilância.

É por isso possível que, a par com as alterações que venham a verificar-se relativamente à deteção de sinais no pós-AIM venhamos a assistir, num futuro não muito longínquo, à realização de ensaios clínicos com desenhos inovadores. É também possível que venham a realizar-se, cada vez mais frequentemente, ensaios clínicos com critérios menos restritivos do que os que são característicos das fases iniciais do desenvolvimento do medicamento, isto é, que quase imediatamente à colocação do medicamento no mercado, sejam realizados estudos clínicos interventivos com o propósito de aferição de fatores de risco ou terapêuticas concomitantes com potencial de interação.

Outro desafio que tem vindo a ser recorrentemente abordado é o de fazer chegar o resultado da avaliação dos problemas de segurança ao seu destinatário-alvo (profissional de saúde ou utente), de uma forma que seja eficaz e efetiva. A farmacovigilância é uma ciência em que a prevenção desempenha um papel primordial. Como tal, todos os intervenientes envidam atualmente esforços e repensam estratégias para que as medidas de minimização do risco produzam os efeitos desejados, não apenas nos casos em que o medicamento é por regra utilizado dentro das especificações da AIM, mas também noutros contextos, muitas vezes até já conhecidos, como determinadas utilizações *off-label* que poderão constituir um risco para o doente. Nestes casos, as medidas de

minimização do risco desempenham um papel muito importante (até porque normalmente aqui o “sinal” foi já até detetado previamente e o que se pretende é informar os profissionais de saúde e utentes com vista a uma utilização correta do medicamento).

Os sistemas de deteção de sinal das diferentes autoridades regulamentares dos vários países da UE apresentam características distintas, que dependem frequentemente do contexto legislativo específico, do maior ou menor acesso a diferentes tipos de dados, da dimensão do país e/ou do desenvolvimento técnico. Assim e embora à partida todas as autoridades procedam à deteção de sinal utilizando as suas bases de dados de farmacovigilância e também as ferramentas de deteção de sinal disponibilizadas pela EMA, existem necessariamente diferentes abordagens e metodologias complementares. Isso acontece também a nível interno num mesmo país, quando a deteção de sinal é por exemplo efetuada não só ao nível da autoridade regulamentar central, mas também ao nível das unidades regionais de farmacovigilância.

Esta multiplicidade de estratégias, recursos e tipos de análise pode traduzir-se numa mais-valia para o sistema europeu de gestão de sinais, porquanto pode proporcionar diferentes *outcomes* e contribuir para um melhor conhecimento dos riscos associados a um medicamento.

A entrada dos TAIM na monitorização do *EudraVigilance* poderá igualmente vir a revelar que diferentes olhares sobre uma mesma realidade poderão originar resultados mais completos. Nesta fase, em que ainda decorre a fase piloto e em que as empresas experienciam ainda uma fase de adaptação ao novo sistema *EudraVigilance* e às novas obrigações relativas à monitorização de reações adversas, é ainda cedo para apresentar conclusões.

A fase piloto iniciou-se já em 22 de Fevereiro de 2018, com a duração prevista de um ano, mas concluiu-se que seria necessária mais experiência, tendo ficado

acordado com a CE estender-se essa fase piloto (mantendo um número limitado de medicamentos aplicáveis)²⁸.

Está previsto que em setembro de 2019 a EMA finalize um relatório sobre esta temática, o qual incluirá os resultados do primeiro ano de experiência, mas focará também aspetos processuais e de sobrecarga de trabalho.

No final de 2019 e com base nas conclusões desse relatório, será emitida uma decisão relativa ao modo como a próxima fase será implementada, quais os medicamentos que serão incluídos e as datas efetivas para os novos requisitos.

Ir-se-á, assim, tomar em breve uma opção mais definitiva acerca do caminho a delinear em termos de deteção sinal na UE no futuro e, em particular, o papel a desempenhar pelos TAIM nessa tarefa.

Reflexão e debate neste âmbito serão efetivamente muito úteis e necessários. Este não é um tema inteiramente consensual, já que existe inerente o receio (de diferentes *stakeholders*, incluindo de autoridades dos EM e de empresas TAIM) de que esta metodologia venha a representar, afinal, uma eventual duplicação de esforços e, assim, de dispêndio inadequado de recursos, sempre escassos. Existem também inerentes a toda a novidade técnica do processo, naturais dúvidas e preocupações²⁹, extensíveis a outras mudanças que se adivinham (e que abordaremos resumidamente de seguida). Tais transformações decorrem da espantosa velocidade com que se modificam as fontes de dados (cada vez mais variadas), a dimensão desses mesmos dados (cada vez mais elevada) e

²⁸ Update on the pilot of signal detection in EudraVigilance by marketing authorisation holders; EMA (2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/update-pilot-signal-detection-eudravigilance-marketing-authorisation-holders_en.pdf. Acedido em 14/08/2019

²⁹ EVDAS – EudraVigilance Data Analysis System; Panacea: New pharmacovigilance signal detection requirements. <http://www.panaceapharmaprojects.com/panaceainsights/evdas-and-the-new-pharmacovigilance-signal-management-requirements/>. Acedido em 14/08/2019

consequentemente o estado da arte em termos científicos. Perante esta dinâmica coloca-se por isso também a questão: será (sempre) tudo gerível?...

Urge, talvez como nunca, a manutenção e incremento do apoio das entidades oficiais e a partilha/complementaridade de tarefas e papéis entre os diferentes *stakeholders*.

Não obstante o maior ou menor espaço que venha a existir, no futuro, para diferentes olhares e abordagens sobre uma mesma realidade, este é um domínio que exige rigor de metodologias, estudo e atualização permanentes.

A gestão de sinais de segurança é por isso uma área do saber dinâmica e multidisciplinar, em permanente evolução.

Não só as bases de dados estão em permanente atualização para proporcionar uma mais fácil e ampla recolha de dados, como se procura evoluir em termos de conceitos e investigação.

No grupo *SMART*, por exemplo, para além de se procurar dar resposta às necessidades regulamentares e/ou mais práticas das autoridades competentes dos Estados Membros e de TAIM (com a criação de procedimentos e/ou documentos padronizados) procura-se também testar as metodologias existentes e encontrar novas formas que permitam em termos gerais a identificação de sinais cada vez mais precocemente ou em contextos/populações especiais (ex.: mulheres grávidas).

O *datalinkage* é também já hoje uma necessidade real e permanente, dada a quantidade diferente de bases de dados onde se pode encontrar informação relacionada ou até sobreponível.

Mas múltiplos outros grupos de trabalho trabalham paralelamente também noutras áreas emergentes, com o intuito de otimizar o *output* de informação que os vários recursos e fontes de informação podem fornecer. É o caso dos projetos

relacionados com *Big Data*³⁰, que prevêem um futuro em que os *social media data* podem vir a revelar-se úteis na área da farmacovigilância em geral, e na de detecção de sinal, em concreto.

São, assim, inúmeras as áreas do conhecimento atualmente em evolução e que se cruzam ou cruzarão com a área da detecção e gestão de sinais de segurança. Cruzam-se também, natural e necessariamente, com todas as outras áreas da regulação do medicamento.

Cabe-nos a nós, na qualidade de profissionais de saúde ou de cidadãos do mundo, a decisão de aceitar o desafio de continuamente as descobrir e conhecer...

³⁰ HMA-EMA Joint Big Data Taskforce –Summary report; EMA: 2019.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf. Acedido em 14/08/2019

BIBLIOGRAFIA

- 1) What is a signal? <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal>. Acedido em 12/08/2019
- 2) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). EMA: 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Acedido em 12/08/2019
- 3) Eudravigilance; <http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Acedido em 12/08/2018
- 4) Wisniewski, A. and al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. Drug Saf. 2016;39(6):469-490
- 5) Essential Medicines and Health Products Information Portal (WHO); <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6164e/1.html>. Acedido em 12/08/2019
- 6) Amery WK. Why there is a need for pharmacovigilance. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 1999;8(1):61-64.
- 7) Farmacovigilância dos ensaios clínicos: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/farmacovigilancia-ensaios-clinicos>. Acedido em 12/08/2019
- 8) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019.
- 9) Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019.

- 10) Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>. Acedido em 12/08/2019
- 11) Council for International Organizations of Medical S, Working Group V. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
- 12) European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance Access Policy); https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-3_en.pdf. Acedido em 12/08/2019
- 13) EudraVigilance: Acesso online a notificações de suspeitas de efeitos secundários; <http://www.adrreports.eu/>. Acedido em 12/08/2019
- 14) 2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission; https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2018-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf. Acedido em 12/08/2019
- 15) Important medical event (IME) terms list (MedDRA version 22.0). EMA/175234/2019. Ficheiro excel disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>. Acedido em 12/08/2019.
- 16) Designated Medical Event (DME) list. EMA/557113/2016. Ficheiro excel disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em: 12/08/2019.
- 17) EudraVigilance User Manual (Marketing Authorisation Holders). EMA/167839/2016; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf. Acedido em 12/08/2019

- 18) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I – Methodological Aspects of Signal Detection from Spontaneous Reports of Suspected Adverse Reactions. European Medicines Agency; 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Acedido em 12/08/2019
- 19) EV-M5b - EVDAS training for Marketing Authorisation Holders (EMA); https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-evdas-training-marketing-authorisation-holders-training-module-ev-m5b_en.pdf. Acedido em 12/08/2019
- 20) Screening for adverse reactions in EudraVigilance. European Medicines Agency; 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em 12/08/2019
- 21) List of medicinal products under additional monitoring. EMA/245297/2013 Rev.69. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>. Acedido em 12/08/2019
- 22) Manhã Informativa da DGRM – Gestão de Sinal: conceitos fundamentais e legislação aplicável (Leonor Nogueira Guerra). <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2408537/Apresentação+-+Leonor+Nogueira/fbc716dc-6ed6-4d1b-8ado-3ef2029od14b>
- 23) List of substances and products subject to worksharing for signal management (updated on 25/04/2019). EMA/563056/2014 Rev. 8. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em 13/08/2019
- 24) Nogueira Guerra, Leonor; Pinheiro, Luís. Gestão de Sinais. In: Sofia Oliveira Martins e Maria do Céu Machado (Nota de Editor e Prefácio). Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. – pp. 203-212 Lisboa. Infarmed, I.P.
- 25) List of active substances involved in the pilot on signal detection in EudraVigilance by marketing authorisation holders (updated on 20/07/2018). EMA/701527/2017 Corr 6.

Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em 12/08/2019

- 26) Questions & answers on signal management; EMA: 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf. Acedido em 12/08/2019
- 27) PRAC recommendations on safety signals; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>. Acedido em 13/08/2019
- 28) Update on the pilot of signal detection in EudraVigilance by MAH; EMA (2018).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/update-pilot-signal-detection-eudravigilance-marketing-authorisation-holders_en.pdf. Acedido em 14/08/2019
- 29) EVDAS – EudraVigilance Data Analysis System; Panacea: New pharmacovigilance signal detection requirements.
<http://www.panaceapharmaprojects.com/panaceainsights/evdas-and-the-new-pharmacovigilance-signal-management-requirements/>. Acedido em 14/08/2019
- 30) HMA-EMA Joint Big Data Taskforce –Summary report; EMA: 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf. Acedido em 14/08/2019