

II CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIREITO E ECONOMIA DA SAÚDE E DO MEDICAMENTO

| 3 FEV > 7 JUL 2022

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS: ENQUADRAMENTO HISTÓRICO- REGULAMENTAR E O FUTURO DA FARMACOVIGILÂNCIA

Ana Sofia Martins¹

Resumo: A Farmacovigilância é atualmente entendida como a ciência e conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos. Esta definição, que evoluiu com o tempo, alinhada a avanços tecnológicos e normativos, alguns decorrentes de verdadeiras tragédias, permite-nos dispor hoje de instrumentos e processos sistemáticos e robustos, que cobrem todo o ciclo de vida dos medicamentos. Deixou-se cair a postura reativa, que dependia da notificação espontânea e da capacidade de deteção de sinais e adotou-se uma atitude proativa, com a identificação das áreas importantes e incertezas relativas aos riscos dos medicamentos e planeamento das medidas necessárias e proporcionais a esses riscos.

A perspetiva temporal e evolução de conceitos, agora coligida e apresentada, permite-nos conhecer melhor o Sistema Europeu de

¹ Licenciada em Ciências Farmacêuticas (FFUL). Mestre em Medicamentos à Base de plantas (FFUL). Pós-graduada em Direito e Economia da Saúde e do Medicamento (CIDP).

Farmacovigilância e compreender a importância da monitorização da segurança ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento para a proteção da saúde dos doentes a nível global.

Por outro lado, a mudança de paradigma esplanada, juntamente com novas exigências e desafios do mundo atual mostram-nos que, monitorizar a segurança dos medicamentos exige uma adaptação constante e que muito pode ainda ser feito na área da farmacovigilância.

Abstract: Pharmacovigilance is currently defined as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine related problem. This definition, which has evolved over time, aligned with technological and regulatory advances, some resulting from real tragedies, allows us today to have systematic and robust tools and processes that cover the entire life cycle of medicines. The reactive attitude, pending on spontaneous reporting and the ability to detect signs, was shifted to a proactive attitude, with the identification of important areas and uncertainties related to the risks of medicines and planning the measures necessary and proportional to those risks.

The temporal perspective and evolution of concepts, now collected and presented, allows us to better understand the European Pharmacovigilance System and recognize the importance of monitoring the safety throughout the entire life cycle of medicines to protect the health of patients at a global level.

On the other hand, this paradigm's change, together with the new demands and challenges of the current world, show us that monitoring the safety of medicines requires constant adjustment and that much can still be done in the area of pharmacovigilance.

INTRODUÇÃO



s medicamentos não são desprovidos de riscos. Apesar desta noção ser conhecida desde a antiguidade, foi necessário passar por várias tragédias que constituíram importantes marcos históricos, para que se regulamentasse a monitorização da segurança dos medicamentos.

A Farmacovigilância desempenha atualmente um papel fundamental na proteção da saúde pública, disponibilizando aos intervenientes no sistema, ferramentas orientadoras na identificação, avaliação e transmissão, rápida e eficaz, de informação relacionada com a segurança dos medicamentos, permitindo assim uma maior consistência na tomada de decisão.

A nível europeu, o sistema de que dispomos permite-nos ainda tomar decisões atempadas e harmonizadas a nível da União Europeia (UE), o que é uma garantia adicional de que todos os cidadãos têm o mesmo nível de proteção, independentemente do país em que estejam.

É consensual que dispomos de sistemas de farmacovigilância cada vez mais proporcionais ao risco e capazes de responder às exigências atuais. No entanto, o avanço rápido da tecnologia, a enorme acumulação de dados e a mudança no comportamento da sociedade, cada vez mais informada, interessada e participativa, constituem novos desafios que é preciso aceitar e aos quais será preciso responder adequadamente nos próximos tempos.

É por isso necessário um enquadramento histórico-regulamentar para que se possa compreender como progrediu a farmacovigilância até aos dias atuais, as ferramentas de que dispomos, assim como as exigências futuras que terão de ser consideradas para que a farmacovigilância continue a cumprir o seu propósito ao serviço da proteção dos doentes.

EVOLUÇÃO HISTÓRICA-REGULAMENTAR

A percepção de que os medicamentos podem acarretar riscos para a saúde dos seus utilizadores é tão antiga quanto o seu uso. As mais antigas fontes remontam às civilizações da Mesopotâmia e Egípcio. O Papiro de Ebers, escrito no Antigo Egípcio (c. 1550 a.C.), é um dos exemplos mais antigos e importantes que se conhece, contendo referência a mais de 700 remédios tradicionais e fórmulas mágicas, incluindo descrição do risco de algumas substâncias (1). Também na *Iliada* e *Odisseia*, de Homero (séc VIII a.C.) existem passagens que fazem referência à utilização de *pharmaka* e seus efeitos (2). No entanto, os medicamentos como os conhecemos hoje, assim como a definição e consequências dos seus riscos, são mais recentes. É no século XVII que, pela primeira vez, uma substância foi proibida devido à sua toxicidade (antimónio) (3). Mais tarde, no século XVIII, com o desenvolvimento da química e após o nascimento da fisiologia moderna encontramos as primeiras descrições daquilo que atualmente consideramos como efeitos adversos aos medicamentos, com William Whitering a fazer a primeira descrição dos efeitos adversos da dedaleira (4).

Apesar destes registos que podemos ir encontrando ao longo dos séculos, os primeiros grandes marcos que definem a história da farmacovigilância surgem apenas no século XIX, com a morte, em 1848, de uma criança inglesa, Hannah Greener, após ter recebido clorofórmio para uma anestesia (5). O clorofórmio, que começava na altura a ser considerado como um anestésico potente e seguro, havia sido recentemente introduzido na prática clínica. A morte de Hannah, cujas causas à data não haviam sido possíveis de identificar, foi apenas a primeira, surgindo-se muitas outras mortes de crianças, que levaram na altura a um apelo entre a comunidade clínica, para que divulgassem casos semelhantes de mortes causadas pela anestesia. Os resultados viriam a ser publicados apenas muito mais tarde no *The Lancets*, em 1893, podendo considerar-se como um primeiro gatilho para a notificação espontânea de suspeitas de reações

adversas a medicamentos (6).

Estes resultados acabariam também por contribuir para que, no início do século XX, se criasse a *US Federal Food and Drug Act*, cujo principal objetivo era evitar que os medicamentos e alimentos fossem adulterados. Esta era a primeira de uma série de leis importantes para a proteção do consumidor, que levariam anos mais tarde à criação da *Food and Drug Administration* (FDA) (7).

Em 1937, uma nova tragédia nos Estados Unidos da América (EUA) a envolver a morte de crianças, principais consumidores de um xarope de sulfanilamida. A sulfanilamida era usada na altura para tratar infeções estreptocócicas, de modo seguro na forma de comprimidos e pó. No entanto, e face à necessidade de obtenção de uma formulação oral líquida, não sendo a substância solúvel em água, o solvente usado, dietilenoglicol, cuja toxicidade era na altura desconhecida, viria a ser a causa de mais de 100 mortes no espaço de um mês, muitas das quais crianças (8, 9). Harold Watkins, o químico que havia descoberto que a sulfanilamida se dissolvia em dietilenoglicol, e recomendado o seu uso, reconheceu que tinha cometido um grande erro, acabando por se suicidar (9). Até então não havia necessidade de apresentar testes toxicológicos, o que demonstrou que as leis existentes eram insuficientes para garantir a segurança dos consumidores. Foi este episódio que levou, nos EUA, à criação de um sistema de controlo dos medicamentos, com obrigatoriedade da demonstração da segurança dos mesmos antes da sua autorização de introdução no mercado (9).

No entanto, esta não viria a ser a última nem a principal tragédia a marcar a história da farmacovigilância. Se por um lado até agora os desastres com crianças haviam contribuído para o desenvolvimento das leis e proteção da saúde pública nos EUA, na década de 60 deu-se a grande evolução da farmacovigilância europeia, consequência do desastre da talidomida.

Nos finais dos anos 50, havia surgido um fármaco

inovador, o “Distaval” (talidomida), usado como antiemético entre as grávidas, comercializado em 46 países. No entanto, em 1961, numa carta escrita ao editor do *The Lancet*, um médico australiano, Dr McBride, descrevia vários casos de focomelia que vinha a observar, em crianças cujas mães haviam sido expostas à talidomida durante a gravidez, sugerindo uma correlação entre as malformações e o medicamento (10). Na carta McBride questionava ainda se havia conhecimento de casos semelhantes noutras mulheres que tivessem tomado o fármaco durante a gravidez. Foi o despoletar da divulgação de casos por todo o mundo, vindo-se a saber mais tarde que o medicamento também causava outras anomalias. Nos poucos anos que o medicamento esteve disponível, mais de 10.000 bebés terão sido afetados, cerca de metade acabando por morrer no primeiro ano de vida. Como consequência a talidomida foi retirada do mercado na maioria dos países logo em 1961, permanecendo, no entanto, disponível em alguns países durante vários anos. Não se verificaram casos nos EUA uma vez que a FDA não havia aprovado o medicamento por considerar não terem sido apresentadas provas suficientes da sua segurança (11). Esta tragédia evidenciou as fragilidades do setor, levando a um grande avanço na área, com a regulamentação sobre a autorização da comercialização, com o reforço da investigação clínica para demonstração da eficácia e segurança (12), e evidenciou também a importância da monitorização dos medicamentos após a sua comercialização, levando à criação dos primeiros centros nacionais de farmacovigilância em vários países, o primeiro dos quais na Holanda em 1963 (13). Em 1964 é criado no Reino Unido, o primeiro sistema de notificação espontânea de reações adversas, através de um formulário amarelo, o *Yellow card* (7). A notificação de reações adversas começava assim a tornar-se sistemática, organizada e regulamentada.

Foi na sequência da criação destes centros de farmacovigilância e, com base na sua experiência, que surgiu, ainda na

década de 60, um projeto piloto para a criação de um sistema internacional de farmacovigilância, através do “Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas”. Este projeto piloto, com o nome inicial de *WHO Collaborating Programme on International Drug Monitoring*, viria mais tarde a instalar-se em Uppsala, hoje designado *Uppsala Monitoring Centre – UMC*, sendo atualmente responsável pela recolha, armazenamento e processamento das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos dos vários países membros do Programa da Organização Mundial de Saúde (OMS) (14).

É ainda na década de 60, que surge pela OMS, na sua “Informação Técnica nº 425”, a primeira definição de “Farmacovigilância”, cujos conceitos viriam a evoluir depois com o tempo, no sentido de lhe associar uma vertente mais dinâmica e proactiva.

A nível europeu, a legislação sobre medicamentos em que se faz referência à segurança de medicamentos começa com a Diretiva nº 65/65 (CEE), de 26 de Janeiro de 1965, onde se pode ler no Capítulo II, Art. 5º que “A autorização... será recusada quando, após verificação das informações e documentos... se revelar que a especialidade é nociva em condições normais de emprego...” e, no Capítulo III, Art 11º, se diz que “As autoridades dos Estados-membros suspenderão ou revogarão a autorização de colocação no mercado, quando se revelar que a especialidade farmacêutica é nociva nas condições normais de emprego...” (15).

No entanto, a designação de farmacovigilância aparece pela primeira vez na legislação comunitária apenas em 1993, com a Diretiva 93/39/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993 e o Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993 (14).

A Diretiva 93/39/CEE veio melhorar a regulamentação, cooperação e intercâmbio de informação entre os Estados-Membros, no que diz respeito à monitorização da segurança dos

medicamentos, definindo-se pela primeira vez normas para a Farmacovigilância e instituíram-se os conceitos de “reação adversa”, “reação adversa grave”, “reação adversa inesperada” e “reação adversa grave inesperada”.

O Regulamento (CEE) nº 2309/93 veio estabelecer procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e instituir a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (*EMEA*, na sua sigla em inglês, atualmente *European Medicines Agency – EMA*). Inicialmente localizada em Londres, com a saída do Reino Unido da UE, a EMA foi realocada em Amesterdão, onde se encontra desde Março de 2019 (16).

De certo modo, pode-se dizer que é com a entrada em funcionamento da EMA, em 1995, que a farmacovigilância europeia realmente começa.

Posteriormente, com a Diretiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, é finalmente estabelecido um verdadeiro código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano e, de modo a continuar a garantir a segurança dos medicamentos, é reforçada a importância dos sistemas de farmacovigilância serem continuamente adaptados, atendendo ao progresso científico e tecnológico. Consequentemente é aprovado o Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que veio estabelecer procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização mais rigorosos e eficazes, nomeadamente, a fiscalização intensiva dos efeitos indesejáveis dos medicamentos, de forma a garantir uma rápida retirada do mercado de qualquer medicamento que apresente uma relação benefício-risco negativa em condições normais de utilização, a adoção de medidas provisórias urgentes, ou a possibilidade de ser efetuada a qualquer momento uma reavaliação da relação benefício-risco dos medicamentos (14).

Em 2001 é também lançada a Eudravigilance, o sistema

de análise e gestão de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos autorizados ou a serem estudados em ensaios clínicos no Espaço Económico Europeu (EEE). A Eudra-Vigilance torna-se fundamental no apoio à monitorização dos medicamentos, facilitando o intercâmbio de suspeitas de reações adversas entre Titulares de autorização de introdução no mercado (AIM), promotores de ensaios clínicos, EMA e Autoridades Nacionais Competentes (ANC), permitindo a deteção precoce e avaliação de possíveis sinais de segurança. A EMA opera o sistema em nome da rede regulamentar de medicamentos da UE (14).

No entanto, é por esta altura que começam a ser publicados vários estudos que evidenciam o elevado peso das reações adversas, responsáveis por um elevado número de hospitalizações e mortes, tanto nos EUA como na Europa, o que se traduzia também em elevados custos para tratar essas reações adversas (17).

A Comissão Europeia inicia assim em 2005 uma revisão ao sistema europeu de farmacovigilância, que incluiu o financiamento de um estudo independente. Até então não havia sido ainda feita uma avaliação abrangente e sistemática do sistema a nível europeu e dos vários Estados-membros. Com base nas recomendações do estudo, e após consulta pública, a Comissão Europeia considerou que a legislação sobre farmacovigilância devia ser melhorada. Desta revisão resultaram, em 2010, a Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, e o Regulamento (EU) nº 1235/2010 do parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Dezembro de 2010, que vieram alterar a Diretiva 2001/83/UE e o Regulamento 726/2004, respetivamente. Esta “nova legislação de Farmacovigilância” viria a ser a maior alteração ao código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano desde que a EMA foi fundada (18).

Apesar de publicada em 2010, a nova legislação foi apenas implementada em 2012, quando também foi adotado o

Regulamento de Execução (UE) nº 520/2012 da Comissão, de 19 de Junho de 2012, que veio fornecer detalhes sobre aspetos operacionais da legislação de farmacovigilância.

No entanto, em Outubro de 2012, foram necessárias novas alterações à legislação, na sequência de um novo escândalo que abalou desta vez a França – o caso “Mediator” (benfluorex). Este medicamento, comercializado desde a década de 70 para o tratamento da diabetes tipo 2, era também um inibidor do apetite, acabando por ser prescrito frequentemente para emagrecer. Apesar dos primeiros relatos de problemas cardíacos terem surgido nos finais dos anos 90, o medicamento só começou a ser investigado muitos anos depois, após vários relatos de valvulopatias cardíacas e hipertensão arterial pulmonar, acabando por ser retirado do mercado da UE apenas em 2009. O que tornou este caso tão mediático foi o facto do benfluorex ser estruturalmente relacionado com a fenfluramina, que havia sido retirada do mercado já em 1997, precisamente devido ao risco de valvulopatias cardíacas, mas não se ter feito nada na altura com o benfluorex. Adicionalmente, os laboratórios que comercializavam o medicamento já o haviam descontinuado nos mercados espanhol e italiano, alegando “razões comerciais”. Ficou posteriormente provado que terão ocultado informação, tendo a agência francesa também ficado fragilizada devido à sua inércia. Estima-se que, só na França tenham sido expostas ao medicamento c. 5 milhões de pessoas, 500 terão morrido antes do medicamento ser retirado, e milhares foram hospitalizadas devido a complicações nas válvulas cardíacas (19).

Este escândalo evidenciou que era necessário fortalecer a proteção da saúde dos doentes, com a pronta notificação dos motivos subjacentes a uma cessação da comercialização e uma rápida avaliação em caso de urgência, assim como a possibilidade de se tomarem ações imediatas, mesmo antes de concluída a avaliação, se tal fosse necessário para proteger a saúde pública. Surgem assim a Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e

do Conselho, e o Regulamento (UE) nº 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de Outubro de 2012, que vieram alterar a Diretiva 2001/83/UE e o Regulamento 726/2004, respetivamente (18).

No seu conjunto, a “nova” legislação de Farmacovigilância demarcou-se pelos seus objetivos estratégicos de promoção e proteção da saúde pública, reduzindo ainda o peso das reações adversas e otimizando a utilização dos medicamentos. Em termos mais concretos, estas alterações vieram (20):

- Clarificar os papéis e responsabilidades dos diferentes intervenientes
- Garantir uma rápida decisão e ação harmonizada a nível europeu, dando assim uma maior robustez ao sistema
- Aumentar a proatividade e eficiência do sistema europeu
- Desenvolver atividades de farmacovigilância baseadas no risco evidenciado e proporcionais ao mesmo
- Avaliações integradas do benefício-risco, com decisões proporcionais ao risco
- Reduzir a duplicação de esforços e redundâncias, fazendo uma utilização mais eficiente dos recursos existentes na UE
- Simplificar procedimentos
- Aumentar a transparência do sistema
- Melhorar a informação sobre medicamentos
- Aumentar a participação dos profissionais de saúde e doentes no sistema

Esta nova legislação veio também consolidar o papel coordenador da EMA e veio criar um novo Comité, denominado Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância, que passa a ser responsável por todas as atividades na área da farmacovigilância. A definição de reação adversa é também alterada de modo a incluir erros de medicação e utilizações fora dos termos da AIM, incluindo a utilização indevida e abusiva do medicamento. Para facilitar a sua implementação, a nova legislação

previu ainda a criação de Boas Práticas de Farmacovigilância (*Good Pharmacovigilance Practices – GVP*), as quais seriam aplicáveis aos Titulares de AIM, EMA e ANC (20, 21).

Entre as diversas atividades introduzidas ou alteradas nesta nova legislação, podemos considerar 4 grandes áreas de intervenção (22):

a) Recolha de informação

- Obrigatoriedade de implementar Planos de Gestão do Risco (PGR) para os novos medicamentos
- Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)
- Criação de um repositório central para os RPS
- Estudos de Segurança pós-autorização
- Estudos de Eficácia pós-autorização
- Submissão eletrónica de informação sobre os medicamentos
- Notificação de suspeitas de reações adversas pelos profissionais de saúde e doentes
- Dossiê principal do sistema de Farmacovigilância
- Notificação de cessão da comercialização
- Pesquisa na literatura médica

b) Análise de dados

- Reforço da deteção de sinal
- Aperfeiçoamento da base de dados EudraVigilance
- Lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional

c) Ações regulamentares para promoção da saúde pública

- Alterações propostas pelos comités científicos aplicadas pelas autoridades nacionais competentes
- Reforço dos procedimentos de arbitragem
- Inspeções e auditorias
- Aplicação de sanções efetivas, proporcionadas e dissuasivas em caso de incumprimento das obrigações de farmacovigilância

d) Comunicação entre os intervenientes

- Publicação, em tempo útil, de informações sobre questões de farmacovigilância
- Criação de portais de medicamentos, a nível nacional e europeu
- Base de dados europeia de reações adversas acessível ao público
- Audições públicas

No entanto, devido a constrangimentos de recursos financeiros e humanos a implementação da legislação foi gradual ao longo dos anos de acordo com as prioridades:

1º - Atividades de proteção da saúde pública

2º - Atividades que incrementam a transparência e comunicação

3º - Atividades para simplificação de procedimentos

A título de exemplo desta implementação gradual podemos verificar que a primeira audição pública realizada a nível europeu, no âmbito de um procedimento de farmacovigilância, ocorreu apenas em Setembro de 2017, no contexto de uma revisão de segurança dos medicamentos contendo valproato ou ácido valpróico, que visava avaliar a efetividade das medidas em vigor para evitar a exposição *in utero* de fetos, devido ao risco de malformações e problemas de desenvolvimento, e ponderar a necessidade de ações adicionais para minimizar os riscos desta utilização. A audição foi divulgada pela EMA e pelos vários Estados-Membros, tendo sido a primeira vez que os cidadãos da UE puderam partilhar as suas opiniões e experiências da utilização destes medicamentos durante a gravidez e em mulheres em idade fértil (23).

Por outro lado, em termos de simplificação de procedimentos, note-se que o Repositório central de RPS ficou completamente operacional e obrigatório apenas a 13 de Junho de 2016 e a nova EudraVigilance, com funções aprimoradas foi lançado apenas em 2017 (14). A Figura 1 descreve os principais marcos

da evolução da Farmacovigilância.

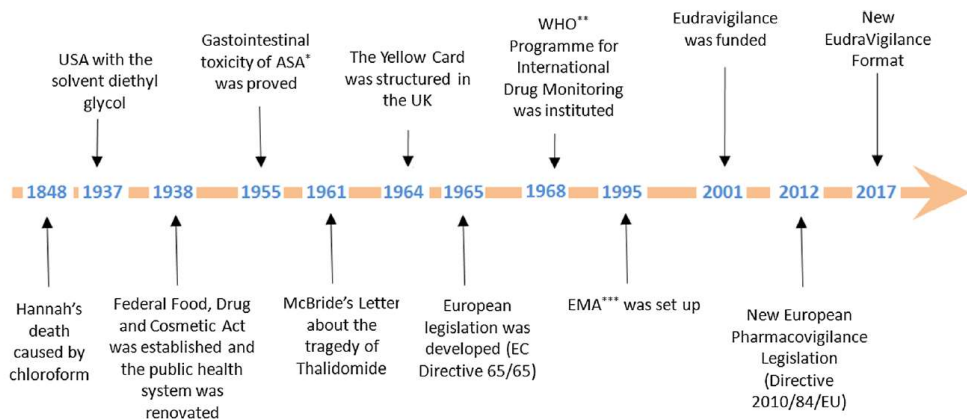


Fig. 1 – Evolução histórica da Farmacovigilância (7)

CONTEXTO ATUAL

A Farmacovigilância é atualmente entendida como a ciência e conjunto de atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos (24).

Esta definição, que como vimos evoluiu com o tempo, alinhada aos avanços normativos e tecnológicos dos últimos anos, permite-nos dispor hoje de instrumentos e processos sistemáticos e robustos, que cobrem todo o ciclo de vida do medicamento.

Deixou-se cair a postura reativa, que dependia da notificação espontânea e da capacidade de detecção de sinais e adotou-se uma atitude proativa, com a identificação das áreas importantes e incertezas relativas aos riscos dos medicamentos e planejamento das medidas necessárias e proporcionais a esses riscos (20). É atualmente consensual que a monitorização da segurança dos medicamentos, antes e após a sua comercialização é também fulcral para a gestão de risco clínico, que é por sua vez um pilar da qualidade em saúde (14).

O enquadramento histórico-regulamentar descrito acima permite-nos afirmar que os requisitos de Farmacovigilância existentes a nível da UE são os mais abrangentes, complexos e robustos comparativamente a qualquer outra região do mundo (25).

Para cumprirem com as suas responsabilidades de farmacovigilância, a legislação em vigor exige que cada Titular de AIM, Estados-Membros e EMA operem um sistema de farmacovigilância (26). Como veremos descrito mais abaixo, o sistema global farmacovigilância da UE funciona através da cooperação entre os Estados-Membros, EMA e Comissão Europeia e constitui um dos mais avançados a nível mundial, representando um instrumento robusto e transparente, que monitoriza a segurança dos medicamentos autorizados na UE através da prevenção, deteção e avaliação das reações adversas aos medicamentos (27).

Em alguns Estados-Membros, como acontece em Portugal ou em Espanha, este sistema nacional pode ser descentralizado, com vários centros regionais de farmacovigilância, sob coordenação das respetivas Autoridades Nacionais Competentes. Um sistema descentralizado permite uma maior cobertura de todo o terreno nacional. Independentemente da sua organização ou constituição, cada sistema nacional funciona integrado no sistema Europeu de farmacovigilância (14).

Considerando que vivemos numa comunidade europeia que partilha os mesmos direitos e deveres, também aqui podemos afirmar que o sistema que dispomos, que nos permite ter decisões atempadas e harmonizadas a nível na União, é uma garantia de que todos os cidadãos têm o mesmo nível de proteção, independentemente do país em que estejam.

Para este aspeto foi importante não só o desenvolvimento do quadro legislativo, mas também as diversas mudanças decorrentes da harmonização internacional das definições e da terminologia no domínio da farmacovigilância que passamos a

resumir abaixo.

HARMONIZAÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA

O *Internacional Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Use* (ICH), criado em 1990 veio trazer uma maior harmonização na interpretação e aplicação de diretrizes e requisitos necessários às atividades inerentes ao ciclo de vida do medicamento, através da criação de normas de orientação. Esta harmonização contribuiu significativamente para garantir que em todo o mundo sejam desenvolvidos e registrados medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade, fazendo um uso eficiente dos recursos (28).

O ICH desenvolveu várias orientações sobre Segurança (S), Qualidade (Q), Eficácia (E) e ainda sobre vários tópicos multidisciplinares importantes (M) (29).

Os assuntos específicos de farmacovigilância encontram-se na categoria de Eficácia - *E2A-EaF Pharmacovigilance*, (30) e devem ser usados pelos diferentes intervenientes como um complemento à legislação e às GVP.

Para facilitar a partilha de informações sobre os medicamentos foi também desenvolvida pelo ICH uma terminologia médica padronizada, que é atualmente usada ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento. Esta terminologia, conhecida como Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA, do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), é usada em todo o mundo pelas diferentes autoridades regulamentares, companhias farmacêuticas, centros de investigação clínica e profissionais de saúde, o que permite assim uma maior consistência e especificidade da informação, contribuindo para uma melhor proteção da saúde dos doentes, a nível global (31).

Tal como referido anteriormente, as GVP foram criadas especificamente para facilitar a implementação da nova legislação, fornecendo orientações e medidas práticas sobre as

atividades de farmacovigilância, de modo a evitar diferentes interpretações da legislação. Estas orientações são criadas em estrutura modular o que permite que possam ser desenvolvidas e atualizadas de modo independente. No seu desenvolvimento participam a EMA e peritos dos vários Estados-Membros. Atendendo ao princípio da transparência e envolvimento dos intervenientes, antes de aprovados os módulos são sempre sujeitos a consulta pública. Existem módulos que cobrem os principais processos de farmacovigilância e existem depois capítulos que se focam em considerações específicas para determinados medicamentos ou populações. O desenvolvimento dos módulos dedicados aos processos de farmacovigilância encontra-se completo (módulos I a XVI). No entanto importa salientar que os módulos XI, XII, XIII e XIV permaneceram vazios, pois os tópicos inicialmente previstos foram contemplados noutras orientações ou documentos desenvolvidos pela EMA (32).

A Figura 2 ilustra os módulos das GVP dedicados aos principais processos de Farmacovigilância:

| | |
|--------------------|---|
| <i>Module I</i> | <i>Pharmacovigilance systems and their quality systems</i> |
| <i>Module II</i> | <i>Pharmacovigilance system master files</i> |
| <i>Module III</i> | <i>Pharmacovigilance inspections</i> |
| <i>Module IV</i> | <i>Pharmacovigilance audits</i> |
| <i>Module V</i> | <i>Risk management systems</i> |
| <i>Module VI</i> | <i>Management and reporting of adverse reactions to medicinal products</i> |
| <i>Module VII</i> | <i>Periodic safety update reports</i> |
| <i>Module VIII</i> | <i>Post-authorisation safety studies</i> |
| <i>Module IX</i> | <i>Signal management</i> |
| <i>Module X</i> | <i>Additional monitoring</i> |
| <i>Module XV</i> | <i>Safety communication</i> |
| <i>Module XVI</i> | <i>Risk minimisation measures - Selection of tools and effectiveness indicators</i> |

Figura 2 – Módulos existentes das GVP (14)

Relativamente às considerações para medicamentos ou populações específicas, estão já disponíveis os módulos dedicados às vacinas, medicamentos biológicos e população pediátrica, estando em desenvolvimento os módulos dedicados à população geriátrica e às grávidas e mulheres em amamentação (32).

Tendo feito o enquadramento histórico-regulamentar, e para melhor compreender o contexto em que se integra o Sistema Europeu de Farmacovigilância, importa agora caracterizar o Sistema europeu regulamentar dos medicamentos.

SISTEMA EUROPEU REGULAMENTAR DOS MEDICAMENTOS

Em linha com os princípios da UE, também o Sistema regulamentar europeu opera através da cooperação de uma rede regulamentar que inclui os vários Estados-Membros, Comissão Europeia e EMA. Fazem parte desta rede regulamentar as autoridades nacionais dos 30 Estados-Membros do EEE (27 Estados Membros da UE e 3 membros da Associação Europeia de Livre Comércio, EFTA - Noruega, Islândia e Liechtenstein) (33).

Esta rede tem como objetivos a equidade de acesso a medicamentos seguros e eficazes, evitar a duplicação de trabalho, partilha de esforço e harmonização da regulação em toda a UE. A base da rede regulamentar europeia está assente em três pilares (33):

- Legislação e orientações harmonizadas;
- Reconhecimento da atividade das agências nacionais;
- Procedimentos de AIM harmonizados (Centralizado, Descentralizado e Reconhecimento Mútuo).

A rede é suportada por um grupo de milhares de peritos de toda a Europa, que são colocados à disposição pelas autoridades nacionais competentes. Este acesso a peritos de toda a Europa permite reunir o melhor conhecimento científico para a regulação dos medicamentos. Além disso, a própria diversidade de especialistas envolvidos incentiva a troca de conhecimento, ideias e boas práticas entre os mesmos, que procuram os mais altos padrões para a regulamentação dos medicamentos. A EMA, tem em todo este sistema um papel de coordenação e suporte, sendo assim responsável pela avaliação científica,

supervisão e segurança dos medicamentos usados na UE (33). Estas responsabilidades derivam diretamente da sua missão:

- Utilização dos recursos científicos da UE para avaliação com elevados padrões de qualidade, aconselhamento para Investigação e desenvolvimento e informação para utilizadores e profissionais de saúde;
- Procedimentos eficientes e transparentes para garantir o acesso em tempo adequado a medicamentos inovadores ou genéricos;
- Controlo da Segurança dos medicamentos de uso humano e animal, através da Farmacovigilância.

Na prática podemos dizer que a EMA é a guardião da saúde pública na UE.

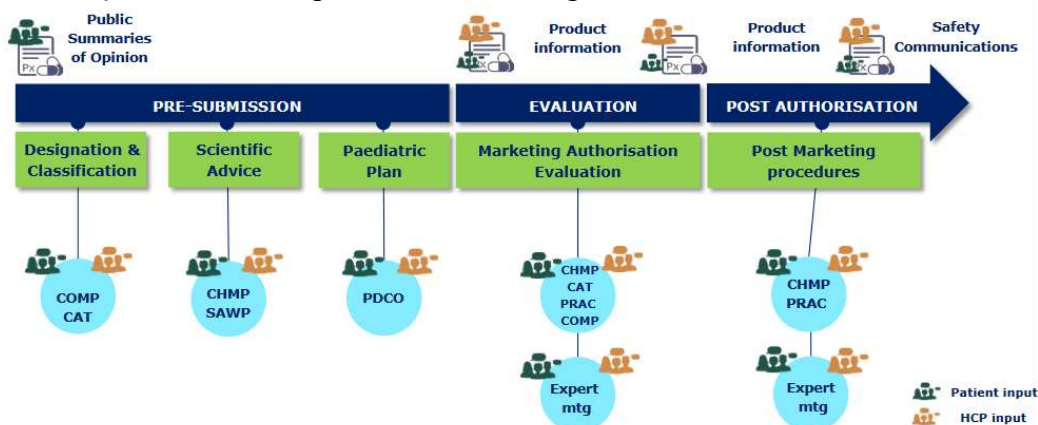
Entre as diversas atividades na alçada da sua responsabilidade encontram-se: aconselhamento científico, emissão de orientações (*guidelines*) regulamentares, designação de medicamentos órfãos, planos de investigação pediátrica, coordenação da avaliação e supervisão de AIM centralizadas, coordenação de atividades de farmacovigilância, coordenação de inspeções, informação aos cidadãos e transparência, manutenção de repositórios de informação sobre medicamentos (EudraVigilance, Artigo 57, Repositório de RPS, ...) (34).

Para desempenhar todas estas atividades, a EMA tem 7 comités científicos, que avaliam os medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, desde as fases mais primordiais do seu desenvolvimento, o pedido de autorização de introdução no mercado até à monitorização da segurança depois de disponíveis no mercado (33):

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, do inglês *Committee for Human Medicinal Products*);
- Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP, do inglês *Committee for Orphan Medicinal Products*);
- Comité dos Medicamentos à Base de Plantas (HMPC, do inglês *Committee on Herbal Medicinal Products*)

- Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC, do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)
- Comité para as Terapias Avançadas (CAT, do inglês *Committee for Advanced Therapies*)
- Comité Pediátrico (PDCO, do Inglês *Paediatric Committee*)
- Comité dos Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP, do inglês *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*)

A participação dos vários comités ao longo do ciclo de vida do medicamento varia consoante a sua área de especialização, tal como se pode verificar na Figura 3:



Patients, Healthcare Professionals and Academia at EMA

Figura 3 – Envolvimento ao longo do ciclo de vida do medicamento na EMA (35)

Para além destes comités existem ainda vários grupos de trabalhos focados em áreas específicas.

Os milhares de peritos europeus participam assim no sistema integrando os comités científicos, grupos de trabalho ou como parte das equipas nacionais de avaliação, sendo escolhidos com base no seu conhecimento científico e experiência (33).

Este modo de funcionamento traz benefícios também para os cidadãos pois, para além de permitir que se reúnam

recursos e coordene o trabalho para a regulamentação dos medicamentos de forma eficaz e eficiente, cria segurança para os doentes, profissionais de saúde, indústria e governos, garantindo padrões consistentes e o uso da melhor experiência disponível. Reduz ainda a carga administrativa, ajudando assim a que os doentes tenham acesso mais rápido aos medicamentos (33).

Como referimos anteriormente e em linha com o definido na legislação, como parte das suas obrigações ligadas à monitorização dos medicamentos, a EMA opera o Sistema Europeu de Farmacovigilância, em nome da rede regulamentar de medicamentos da UE.

No centro do Sistema Europeu de Farmacovigilância encontra-se o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) (36).

PRAC

O PRAC é um comité constituído por um presidente (*Chair*) e um vice-presidente (*vice-Chair*), 2 representantes (1 membro e 1 *alternate*) de cada um dos 27 Estados-Membros e dos 3 países do EEE-EFTA (Noruega, Islândia e Liechtenstein), 2 representantes dos profissionais de saúde (1 membro e 1 *alternate*), 2 representantes de associações de doentes (1 membro e 1 *alternate*) e 6 peritos nomeados pela Comissão Europeia, para assegurar conhecimentos especializados relevantes no PRAC (incluindo farmacoepidemiologia e farmacologia clínica). Enquanto os representantes dos Estados-Membros e EEA-EFTA são nomeados pelos respetivos países, com base na sua experiência relevante em matéria de farmacovigilância e avaliação do risco de medicamentos para uso humano, os restantes membros são nomeados pela Comissão Europeia no seguimento de convite público à manifestação de interesse, após consulta ao Parlamento Europeu. Cada representante é nomeado por um período de 3 anos, prorrogável uma vez. Após o segundo mandato a

nomeação deve ser renovada de acordo com o procedimento de nomeação descrito na legislação em vigor, podendo ser prorrogado mais uma vez. Os presidente e vice-presidente do PRAC são eleitos por e de entre os seus membros para um mandato de 3 anos, prorrogável uma vez. O presidente pode ser eleito para um segundo mandato se a candidatura para um mandato prolongado for apresentada antes do termo do seu primeiro mandato (37).

O Comité está incumbido de emitir recomendações ao CHMP e ao Grupo de Coordenação para Procedimentos Descentralizados e de Reconhecimento Mútuo (CMDh), sobre quaisquer questões relacionadas com atividades de farmacovigilância, no que diz respeito aos medicamentos para uso humano e aos sistemas de gestão do risco, incluindo a monitorização da eficácia desses sistemas. Fornece ainda aconselhamento ao CHMP, CMDh, Secretariado da EMA, Conselho de Administração da EMA e Comissão Europeia, conforme aplicável (37).

Na prática isto significa que o PRAC é responsável por:

- Atividades de deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionadas com os riscos de reações adversas, tendo em consideração os efeitos terapêuticos do medicamento para uso humano;
- Avaliação de PGR e da efetividade das medidas de minimização do risco;
- Avaliação única de RPS;
- Análise inicial, priorização das avaliações e recomendações de sinais;
- Procedimentos urgentes de segurança da UE ao abrigo dos Artigos 20, 31 e 107i (avaliação, audições públicas e recomendações);
- Conceção e avaliação de estudos de segurança após autorização;
- Auditorias de farmacovigilância.

O comité é ainda responsável por outras tarefas que

incluem:

- Atualização da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional;
- Atualização da lista de datas de referência da UE e periodicidade de apresentação de RPS;
- Especificações funcionais das bases de dados EudraVigilance e Repositório de RPS.

Enquanto que estas últimas atividades são mais transversais, as restantes são específicas de medicamento/substância ativa, existindo por isso a figura de um relator (*Rapporteur*) que é nomeado pelo PRAC, de entre os seus representantes, com base em critérios objetivos (38). O papel do relator é preparar a recomendação ou parecer, juntamente com um relatório de avaliação, conforme aplicável, sobre a questão relevante que foi levantada ao PRAC, de acordo cum um calendário acordado para o procedimento em causa.

O comité reúne mensalmente, de segunda a quinta feira, sendo as datas das reuniões decididas anualmente (37). Estas reuniões decorriam usualmente em modo presencial, na Agência Europeia do Medicamento, mas a pandemia veio trazer alterações significativas ao modo de funcionamento de praticamente todos os países e setores. Desde então que passaram a ser possíveis reuniões virtuais, mesmo em contextos de não-emergência. Assim, atualmente as reuniões decorrem de um modo alternado, um mês totalmente virtual, e no outro em sistema híbrido, podendo os representantes optar por participar presencialmente ou em modo virtual.

Excepcionalmente e por motivos devidamente fundamentados, podem ocorrer reuniões extraordinárias. A título de exemplo as reuniões extraordinárias necessárias para discutir o risco de síndrome de trombose e trombocitopenia para as vacinas contra a COVID-19 da AstraZeneca e da Janssen (39, 40).

Os membros dos países do EEE-EFTA podem participar nas reuniões, mas não podem votar. As suas posições são

indicadas separadamente nas recomendações do PRAC, não sendo por consideradas para efeitos de contagem de votos para a adoção das conclusões do comité (37).

Por motivos de transparência, as agendas e minutas adotadas das reuniões do PRAC são tornadas públicas. As recomendações/conclusões chave são também publicadas no sítio da Agência, logo após a reunião do PRAC. As recomendações científicas completas são depois também disponibilizadas juntamente com os resultados finais dos procedimentos do CHMP/CMDh (37).

Para além destas atividades gerais, o PRAC acorda anualmente um Plano de trabalho, para desenvolver atividades ligadas ao desenvolvimento de orientações específicas de população ou medicamento, otimizar a gestão de utilidade das reações adversas notificadas, projetos para utilização de dados do mundo real, melhoria das metodologias para deteção e gestão de sinal, medir o impacto das atividades de farmacovigilância, garantir um maior envolvimento e compromisso dos profissionais de saúde, doentes e outras partes interessadas. Para cada tópico deste plano de trabalho existe um grupo específico, com representantes da EMA, PRAC e peritos nacionais, que discutem e preparam os respetivos tópicos/projetos para posterior adoção pelo comité (41).

Ao detalhar-se, por um lado, como funciona o sistema regulamentar europeu e, por outro, as responsabilidades e atividades do PRAC, estando este no centro das operações do sistema de farmacovigilância da UE, percebemos que o sistema de farmacovigilância da UE oferece de facto uma continuidade desde o planeamento das atividades de gestão de risco durante a pré-comercialização até às inspeções assim como a própria capacitação do sistema. Pode-se assim comprovar que o sistema europeu de farmacovigilância garante de fato a promoção e proteção da saúde pública, por meio de uma abordagem proativa, transparente, proporcional ao risco e centrada no doente (27).

PRINCIPAIS FERRAMENTAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Para dar cumprimento aos seus objetivos, a farmacovigilância recorre a diferentes metodologias, que se complementam e tornam o sistema robusto. Não aprofundando muito em detalhe as particularidades de cada uma destas metodologias, que dariam por si só material suficiente para um artigo inteiramente dedicado ao tema, importa detalhar as principais ferramentas e metodologias utilizadas em farmacovigilância de que dispomos atualmente:

NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Uma reação adversa é qualquer reação nociva e não intencional a um medicamento. Inclui erros de medicação, má utilização, exposição ocupacional e utilização dentro e fora dos termos da AIM (14). A notificação espontânea de suspeitas de reações adversas é uma das principais ferramentas de qualquer sistema robusto de farmacovigilância. Na realidade, pode-se dizer que a notificação espontânea constitui a primeira forma organizada de se comunicar e partilhar informação de segurança no período pós-comercialização, assumindo-se como a metodologia passiva que suporta a maioria dos sistemas de farmacovigilância em todo o mundo (42, 43).

Apresenta inúmeras vantagens, relativamente a outras fontes de informação, tais como o facto de abranger toda a população e todos os medicamentos durante todo o seu ciclo de vida e como tal reflete a realidade, ser um método simples e económico, não interferir com hábitos de prescrição, permitir a identificação de fatores de risco e estar na origem de sinais precoces, ajudando à deteção de RAM raras (14).

Contudo, também existem algumas limitações

associadas a este método, principalmente devido à subnotificação, qualidade das notificações, desconhecimento da população exposta, difícil detecção de reações de latência prolongada ou reações com quadros clínicos de patologias frequentes. Além disso depende do critério subjetivo do notificador (44). Apesar das várias limitações, vários estudos demonstram que a notificação espontânea continua a ser a principal fonte de evidências durante o processo de tomada de decisão (45, 46).

A obrigatoriedade de notificar e registrar todas as suspeitas de reações adversas está consagrada na legislação e aplica-se não só aos Titulares de AIM e ANC, que têm inclusive prazos, dependendo da gravidade da RAM, para transmitir por via eletrônica à base de dados EudraVigilance informações sobre todas as suspeitas de reações adversas que tenham ocorrido com os seus medicamentos na União ou no seu território, respetivamente, como também aos próprios profissionais de saúde, os quais, no caso de Portugal, devem comunicar tão rápido quanto possível, às unidades de farmacovigilância ou ao INFARMED, I.P. quaisquer suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos (26).

Existem apenas quatro critérios mínimos que uma notificação deve preencher para poder ser aceite: ter um notificador identificável, um doente identificável, suspeita de reação adversa e um ou mais medicamentos suspeitos. No entanto, para posteriormente se conseguir fazer uma correta avaliação do nexo de causalidade é fundamental que a notificação contenha o máximo de informação possível. Como tal, e em linha com o definido no Regulamento de Execução (UE) nº 520/2012 da Comissão, de 19 de Junho de 2012, os Estados-Membros e os Titulares de AIM devem garantir que a narrativa do caso é fornecida, com todas as informações relevantes, apresentadas numa sequência temporal lógica, na cronologia da experiência do doente, incluindo a evolução clínica, medidas terapêuticas tomadas,

resultados e informações de acompanhamento. Desde logo, é fundamental incluir detalhes do doente, incluindo idade, sexo, historial médico e comorbidades, medicamentos concomitantes e em caso de morte quaisquer resultados relevantes da autópsia também devem ser resumidos. Adicionalmente há particularidades da própria reação adversa que devem ser mencionadas sempre que possível, tais como a data de início e termo ou duração, gravidade, intervalo de tempo entre a administração do medicamento suspeito e o início da reação adversa (47).

O doente passou a estar integrado neste processo apenas a partir de 2012. Esta mudança de paradigma revelou-se de extrema importância, uma vez que atualmente os cidadãos participam de forma cada vez mais ativa e responsável nas decisões da sua saúde, doença e terapêuticas (14).

MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

O conceito da monitorização adicional, introduzido com a nova legislação, veio permitir que medicamentos com dados limitados de segurança (comparativamente a outros medicamentos), passassem a ser alvo de um acompanhamento mais atento, de modo a reunir informação adicional para assim melhorar o conhecimento dos seus riscos na prática clínica e contribuir para uma utilização mais segura dos medicamentos (14). Este estatuto aplica-se a todos os medicamentos com uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011, medicamentos biológicos autorizados na UE após 1 de janeiro de 2011, medicamentos com autorização condicionada ou sob condições excecionais, mas também a medicamentos já autorizados para os quais tenha sido imposto um estudo de segurança pós-autorização. Por motivos de transparência, existe uma lista com todos os medicamentos sujeitos a monitorização adicional, gerida e publicada pela EMA, que é atualizada mensalmente. Os medicamentos ficam nesta lista durante 5 anos ou até que as condições

sejam cumpridas. Para fácil identificação pelos profissionais de saúde e doentes, e assim poderem partilhar quaisquer informações de que disponham sobre a utilização destes medicamentos, a informação destes medicamentos (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo) incluem a menção “Este medicamento está sujeito a monitorização adicional”, precedida de um triângulo invertido de cor preta (48).

GESTÃO DE SINAL

Um sinal de segurança, consiste, em informação que aponta para a existência de uma nova relação potencial de causa-efeito, ou de um aspeto novo de uma relação conhecida entre uma intervenção e um evento ou um conjunto de eventos relacionados, quer adversos quer benéficos, que se considera ser suficientemente provável para justificar uma ação de verificação (47). Na prática significa que um sinal não indica automaticamente uma relação causal entre o efeito e um determinado medicamento, é essencialmente uma mera hipótese, que devido aos dados e argumentos justifica uma investigação (49).

Os sinais de segurança podem ser identificados a partir de diversas fontes de informação, tais como, notificações espontâneas de suspeita de reações adversas, estudos ou literatura científica, entre outros.

A gestão do sinal, é definida nas GVP como um conjunto de atividades desenvolvidas para determinar se existem novos riscos associados a uma substância ativa ou a um medicamento, ou se os riscos conhecidos se alteraram, e contempla diversas etapas sucessivas desde a deteção, validação, análise e priorização, avaliação e recomendação de ação. A troca de informação é um aspeto vital, inerente a todas as fases deste processo, e realiza-se sempre que necessário entre os diferentes intervenientes (50).

Em linha com o princípio de aumentar a eficiência e

reduzir esforços, a legislação de farmacovigilância de 2012 conferiu ao processo europeu de gestão de sinal algumas particularidades, nomeadamente a partilha de trabalho – *Worksharing*. Deste modo, no caso dos medicamentos autorizados por procedimento centralizado, cada país já é responsável pela monitorização de segurança dos medicamentos para os quais é relator. No entanto, no caso dos restantes medicamentos (autorizados por procedimento nacional, descentralizado ou por reconhecimento mútuo), existe uma lista de *Worksharing de Gestão de sinal*, que é gerida e publicada pela EMA, que contém as substâncias ativas/combinções de substâncias ativas que são objeto de partilha de trabalho na gestão de sinais, indicando quais os Estados-Membros responsáveis pela monitorização dessas substâncias (*Lead Member State*). Adicionalmente, para aquelas substâncias que não tiverem um Estado-Membro responsável atribuído, as autoridades de cada país têm a responsabilidade de monitorizar os medicamentos autorizados no seu território. Importa ainda salientar que a própria EMA também participa nesta partilha de trabalho, fazendo a monitorização na EudraVigilance e pesquisa na literatura médica para os medicamentos centralizados, contribuindo assim para a deteção de sinais (47, 51).

A gestão de sinais é por isso um processo de extrema importância para garantir que se tem a informação mais atualizada sobre os benefícios e riscos, contribuindo assim para aprofundar o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos.

PLANO DE GESTÃO DO RISCO

Os medicamentos são autorizados com base numa relação benefício-risco considerada positiva, para uma determinada indicação e população específica. Isto não significa que os medicamentos sejam isentos de risco, há reações adversas que se conhecem à partida, observadas durante os ensaios clínicos. Assim, a terapêutica farmacológica de que dispomos envolve a

aceitabilidade de determinados riscos (14).

No entanto, tendo em conta as suas particularidades (critérios de exclusão e inclusão, requisitos controlados, tempo de duração, ...), os ensaios clínicos não nos permitem conhecer completamente o verdadeiro perfil de segurança dos medicamentos. Na realidade, algumas reações adversas e riscos associados aos medicamentos só serão “revelados” quando estes forem utilizados em condições de vida real (no pós-AIM), podendo daí advir uma nova relação benefício-risco, o que justifica a necessidade de fazer uma adequada monitorização da segurança e uma avaliação contínua da relação benefício-risco (14). Isto só é possível aplicando os princípios gerais de um planeamento de gestão dos riscos, processo global e contínuo durante todo o ciclo de vida do medicamento. De certo modo e tal como ilustrado na figura 4, podemos considerar o ciclo de gestão do risco transversal a diversas outras áreas:



Figura 4 – Ciclo de Gestão do Risco (52)

Neste contexto, desde 2012 que existe a obrigatoriedade de ter para cada medicamento um conjunto de atividades necessárias para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos de um medicamento, assim com a avaliação da efetividade dessas atividades. O documento que contém esta informação é o Plano de Gestão do Risco (PGR), que na prática é um plano que vai gerir os riscos do medicamento. Apesar da sua obrigatoriedade para todos os novos medicamentos, tendo em conta o explicado facilmente se compreenderá que um PGR deve ser proporcional aos riscos do medicamento e à necessidade de se obterem dados no pós-AIM. Assim, para certos medicamentos, como por exemplo medicamentos genéricos ou de uso bem estabelecido, algumas partes do PGR podem ser omissas ou abreviadas (26, 53).

É ainda importante compreender que este documento é dinâmico, devendo ser atualizado ao longo do ciclo de vida do medicamento, de modo a refletir o conhecimento atual do perfil de segurança do medicamento.

A nível europeu, um PGR é constituído por sete partes. No entanto, atendendo ao seu propósito, são 3 as partes fulcrais de um PGR (53):

- identificação ou caracterização do perfil de segurança do medicamento, com ênfase naqueles que são considerados os riscos importantes identificados, riscos importantes potenciais e informações em falta, e quais destes precisarão de ser proactivamente geridos e/ou melhor estudados (Parte II - Especificações de Segurança)
- planeamento das atividades de farmacovigilância para caracterizar e quantificar os riscos clinicamente relevantes, e identificar novas reações adversas (Parte III - Plano de Farmacovigilância)
- planeamento e implementação de medidas de minimização do risco, incluindo a avaliação da sua eficácia (Parte

V - Plano de minimização do risco)

Após identificadas as especificações de segurança, delinham-se os respetivos Plano de Farmacovigilância e Plano de minimização do Risco.

No âmbito do Plano de Farmacovigilância consideram-se dois grupos de atividades: rotina e adicionais. As atividades de rotina constituem o conjunto de atividades essenciais para todos os medicamentos tais como recolha de notificações espontâneas de reações adversas, deteção de sinal, revisão da literatura, RPS, mas podem ainda incluir outras atividades que diferem dos requisitos normais tais como questionários específicos de seguimento de reações adversas específicas, relatórios anuais, revisões cumulativas de eventos adversos de especial interesse, entre outras (14, 53).

As atividades adicionais são atividades que não sendo de rotina, não se aplicam por norma a todos os medicamentos e podem incluir vigilância ativa, ensaios clínicos, estudos não intervencionais, estudos de utilização do medicamento, entre outros (14, 53).

Tal como as atividades de farmacovigilância, também as medidas de minimização do risco se dividem em dois grupos: medidas de rotina e medidas adicionais.

Do mesmo modo, as medidas de minimização do risco de rotina são aquelas que se aplicam a todos os medicamentos, como por exemplo o estatuto legal, tamanho da embalagem, rotulagem e informação do medicamento (RCM/FI) (14, 53).

As medidas de minimização do risco adicionais são medidas excecionais, que se utilizam quando as medidas de rotina não são suficientes para garantir o uso seguro e eficaz do medicamento. Incluem-se nesta categoria os Materiais Educacionais, Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde (DHPC, do inglês *Dirac Healthcare Professional Communication*), programas de acesso controlado, sistemas de distribuição controlada e programas de prevenção da gravidez (14, 53).

Deste modo se compreende que, ao longo do tempo, à medida que o conhecimento sobre o perfil de segurança do medicamento aumenta, o plano de gestão risco vai mudando, em conformidade com esse conhecimento.

ESTUDOS DE SEGURANÇA PÓS-AUTORIZAÇÃO

A avaliação de segurança após a introdução de um medicamento no mercado serve, de um modo genérico, para permitir a continuação da avaliação de efeitos que tenham sido observados nos ensaios clínicos, para avaliar efeitos eventualmente expectáveis atendendo às características do medicamento, população ou doença ou para avaliar o potencial de segurança em populações mais alargadas e em condições reais (14). Assim, e em linha com o definido na Diretiva 2001/83/CE e na GVP VII, designa-se por um estudo de segurança pós-autorização (PASS, do inglês *Post-Authorisation Safety Study*) qualquer estudo relacionado com um medicamento autorizado, conduzido com o objetivo de identificar, caracterizar ou quantificar um problema de segurança, confirmar o perfil de segurança de um medicamento, ou medir a efetividade das medidas de minimização do risco (26, 54).

Os PASS podem ser estudos intervencionais ou não intervencionais. No caso de serem intervencionais, a metodologia usada é similar à do contexto dos ensaios clínicos, mas neste caso os objetivos relacionam-se com a avaliação de riscos, informação de segurança em falta e/ou medidas de minimização dos riscos associados ao medicamento. Para ser considerado não intervencional, então todos os seguintes critérios devem ser cumpridos (54):

- o medicamento é prescrito de acordo com a prática clínica, dentro dos termos da AIM;
- a escolha da estratégia terapêutica não é decidida pelo protocolo, havendo uma separação entre a prescrição do

- medicamento e a decisão de incluir o doente no estudo;
- não são feitos quaisquer procedimentos adicionais de diagnóstico ou monitorização, sendo usados métodos epidemiológicos para a análise dos dados coletados.

Por outro lado, do ponto de vista de direção os estudos podem ainda classificar-se em (14):

- retrospectivos, se a direção do estudo é para trás;
- prospetivos, se a direção do estudo é para a frente;
- transversais, se a avaliação diz respeito a um ponto específico no tempo.

Os estudos intervencionais, por implicarem uma intervenção definida pelo protocolo são sempre prospetivos. Os estudos não intervencionais têm um leque mais alargado de desenhos.

O tipo de metodologia escolhida irá depender dos objetivos específicos do estudo, resultados que se pretendam avaliar assim como a disponibilidade de fontes de dados (14).

Além disso, os estudos podem ser obrigatórios, quando são impostos pelas Autoridades Competentes dos EM ou pela EMA, ou voluntários, se forem conduzidos por iniciativa dos Titulares de AIM (54).

RELATÓRIO PERIÓDICO DE SEGURANÇA

Um relatório Periódico de Segurança (RPS) é, como o próprio nome indica, um relatório que é feito periodicamente, após a autorização de introdução no mercado, com informação atualizada dos riscos e benefícios do medicamento que surgiram durante um determinado período de tempo pré-definido. Este documento, feito pelo próprio Titular de AIM, tem como objetivo apresentar uma avaliação abrangente, concisa e crítica da relação benefício-risco, tendo em consideração a informação nova que surgiu durante esse período, mas no contexto de toda a informação cumulativa conhecida dos riscos e benefícios do

medicamento, para as indicações e populações autorizadas (55).

Estes relatórios são apresentados às autoridades por via eletrônica, através de um repositório central de RPS. A frequência de apresentação destes relatórios é fixada previamente, mais concretamente aquando da AIM, sendo as datas em que devem ser apresentados, calculadas em função desta (26). No entanto, tal como acontece para outros procedimentos de farmacovigilância, também aqui, com o objetivo de se reduzir a duplicação de esforços e garantir decisões harmonizadas em toda a UE, a legislação veio prever a possibilidade de se fazer uma avaliação única a nível europeu, para medicamentos que contenham a mesma substância ativa ou a mesma combinação de substâncias ativas (26). Assim, nestes casos, a frequência e as datas de apresentação dos RPS são harmonizadas, fixando-se uma data de referência da UE (data da primeira AIM na UE, de um medicamento com essa substância ativa ou combinação de substâncias ativas), a partir da qual então se determinam as datas de apresentação. Por motivos de transparência e para garantir que todos os intervenientes têm acesso a esta informação, a EMA publica uma lista com estas datas de referência e frequência da apresentação dos RPS no seu sítio da Internet (56). Esta lista, denominada lista EURD, do inglês *List of European Union Reference Dates*, é atualizada mensalmente e legalmente vinculativa, 6 meses após a sua publicação. Para além de informação sobre a periodicidade e data de apresentação, a lista refere ainda outros dados relevantes tais como o Estado-Membro responsável pela avaliação, o tipo de medicamentos que estão envolvidos na avaliação (centralizados e/ou nacionais), quando está prevista a próxima avaliação e se existem medicamentos isentos de submeterem RPS (56).

Sobre a possibilidade de haver alguns medicamentos isentos de submeterem RPS, importa clarificar que não se trata de eximir alguns Titulares de AIM da sua obrigação de monitorizar os seus medicamentos ou de lhes “facilitar a vida”. Na

realidade, a lei prevê a possibilidade da derrogação desta submissão para medicamentos genéricos, medicamentos de uso bem estabelecido, medicamentos tradicionais à base de plantas e medicamentos homeopáticos de registo simplificado, exceto se essa obrigação figurar como condição de AIM ou se as Autoridades Competentes apresentarem um pedido nesse sentido, devido a dúvidas quanto aos dados relativos à farmacovigilância ou devido à inexistência de RPS de outros medicamentos com essa substância ativa (por exemplo, quando o medicamento de referência já não é comercializado) (26).

A procedimento de avaliação única é feito a nível do PRAC. Para aqueles medicamentos cujas substâncias ativas/combinções de substâncias ativas não estejam na lista EURD, a submissão dos RPS é feita de acordo com as condições definidas na AIM ou de acordo com um ciclo de submissão padrão, tal como definido na legislação, isto é, de 6 em 6 meses durante os primeiros dois anos a contar da introdução no mercado, 1 vez por ano nos dois anos seguintes e posteriormente de 3 em 3 anos. Nestes casos, a avaliação é feita a nível nacional (26).

Independentemente de a avaliação ser feita pelo PRAC ou a nível nacional, desde 13 de Junho de 2016 que é obrigatório submeter toda a informação relacionada com os RPS no Repositório europeu de RPS. Este requisito aplica-se não só aos RPS em si, apresentados pelos Titulares de AIM, mas também a informações subsequentes que lhes possam ser pedidas, relatórios de avaliação feitos pelo PRAC ou pelas ANC, comentários de outros EM, recomendações e posições/opiniões do CMDh/CHMP (57).

As conclusões finais da avaliação e recomendações são depois tornadas públicas, sendo aplicáveis a todos os medicamentos que contenham a respetiva substância ativa, mesmo que não tenham estado no âmbito direto do procedimento (por exemplo, um medicamento genérico que não tenha submetido RPS

terá de implementar as recomendações) (55, 56).

ARBITRAGENS

Uma arbitragem é um procedimento comunitário que pode ser invocado para resolver preocupações de segurança e/ou avaliar a relação Benefício/Risco de um medicamento ou até mesmo para harmonizar pedidos de autorização de AIM. A avaliação é feita em nome da UE para que se possa ter uma recomendação harmonizada em todos os Estados-Membros (58). Para efeitos deste artigo interessa apenas as arbitragens que são invocadas por motivos de farmacovigilância, que são avaliadas pelo PRAC.

Nestas arbitragens, faz-se uma análise integrada do benefício-risco do medicamento, ou classe de medicamentos uma vez que a questão de segurança/risco em análise, contexto do medicamento e impacto de possíveis recomendações põe em causa a relação Benefício/Risco previamente conhecida. São assim revisões formais de tópicos de segurança importantes, reservadas para situações excecionais. No âmbito das arbitragens por motivos de segurança, existem definidos na legislação três tipos de procedimentos, atendendo à urgência da avaliação e tipo de medicamentos envolvidos (26):

- Artigo 107.ºi – Procedimento de urgência da União – sempre que, perante resultados preocupantes os Estados-Membros ou a Comissão pretendam tomar medidas urgentes por motivos de segurança. As situações que se enquadram neste procedimento incluem a consideração de suspender ou revogar a AIM de um medicamento, proibição de fornecimento de um medicamento, alterações importantes na autorização de comercialização tais como novas contraindicações ou redução da dose recomendada, ou caso sejam informados pelo Titular de AIM que, por razões de segurança, foram tomadas medidas

para assegurar a retirada do medicamento do mercado ou que tenciona fazê-lo. Nestes casos, os Estados-Membros ou a Comissão, conforme adequado, iniciam este procedimento.

- Artigo 20.º - procedimento acionado para medicamentos que foram autorizados pelo procedimento centralizado
- Artigo 31.º - procedimento acionado quando está em causa o interesse da União (se envolver medicamentos que foram autorizados por procedimentos nacionais)

As informações relevantes das arbitragens são disponibilizadas no sítio da Agência, assim como os passos chave (início, recomendação do PRAC, conclusões do CHMP/CMDh). O relatório final do PRAC é também publicado no final do procedimento, juntamente com os motivos para a recomendação adotada assim como eventuais posições divergentes que possam ocorrer (58).

Apesar deste ser o procedimento mais forte e reservado apenas a situações bastante preocupantes, o historial de procedimentos revela que há situações em que o mesmo tópico de segurança foi revisitado em mais que uma arbitragem, o que demonstra que nem sempre as medidas recomendadas pelo Comité são suficientes ou adequadas para minimizar os riscos dos medicamentos. Como exemplos temos:

- Flupirtina: medicamento foi alvo de uma revisão em 2013 ao abrigo do Art. 107.ºi, devido ao risco de lesões hepáticas, tendo sido introduzidas várias restrições no seu uso. No entanto, as medidas não foram suficientemente seguidas, continuando a ocorrer casos de lesões hepáticas, imprevisíveis e alguns fatais. Assim, foi necessária uma nova arbitragem em 2017 (Art. 31.º). Não se conseguindo identificar novas medidas que pudessem ser eficazes nem novos dados significativos sobre a eficácia do medicamento no tratamento da dor aguda, tendo em conta o risco identificado e o arsenal terapêutico

atualmente disponível, o Benefício/Risco do medicamento acabou por ser considerado negativo, sendo retirado do mercado europeu (59)

- Valproatos: medicamentos foram alvo de duas arbitragens ao abrigo do Art 31, concluídas em 2015 e 2018 respetivamente, devido ao risco de malformações congénitas em bebés expostos in utero. A segunda arbitragem foi necessária para reforçar as restrições de utilização destes medicamentos uma vez que se verificou, no âmbito de outras atividades de rotina de farmacovigilância, que as restrições não eram seguidas e muitas mulheres não estavam cientes dos riscos. Face à necessidade desta classe de medicamentos no arsenal terapêutico, implementou-se um programa de prevenção da gravidez e várias outras medidas de minimização do risco (60). Foi no âmbito desta última arbitragem que se procedeu à primeira audição pública de doentes e profissionais de saúde, que puderam partilhar com o PRAC as suas opiniões e experiências da utilização destes medicamentos durante a gravidez e em mulheres em idade fértil (23).

INSPEÇÕES DE FARMACOVIGILÂNCIA

As inspeções são uma atividade fundamental do sistema Europeu de Farmacovigilância e são, como vimos acima, uma das principais alterações da legislação de 2012.

A obrigação da realização de inspeções de farmacovigilância recai sobre as Autoridades Nacionais Competentes, mas a EMA, tal como nas restantes áreas, tem aqui também um papel fundamental em termos de harmonização e coordenação das inspeções a nível Europeu (33).

As orientações relativas às inspeções de Farmacovigilância encontram-se descritas num módulo das GVP (GVP III) (61). São detalhados os aspetos relacionados com o planeamento,

preparação, realização, notificação e acompanhamento dos atos inspetivos, e clarificadas as funções e responsabilidades dos vários intervenientes (Titulares de AIM, Autoridades, Competentes, EMA, PRAC, CE).

As inspeções de Farmacovigilância são realizadas não só para determinar o cumprimento do titular de AIM inspecionado para com as obrigações estabelecidas na legislação Europeia, mas por outro lado para facilitar esse mesmo cumprimento. Deste modo, devem ser como um auxílio no caminho da conformidade dos seus sistemas.

Os objetivos das inspeções de Farmacovigilância são (61):

- Determinar se o Titular de AIM possui os recursos humanos, sistemas e instalações apropriadas para o cumprimento das suas obrigações de Farmacovigilância;
- Identificar, registar e resolver não-conformidades que possam representar um risco para a saúde pública;
- Usar os resultados da inspeção como base para ações de execução, quando considerado necessário.

As inspeções podem ser realizadas aos titulares de AIM ou a qualquer entidade na qual o Titular de AIM tenha delegado as suas obrigações de Farmacovigilância. No entanto, a responsabilidade legal última sobre qualquer atividade subcontratada recai sempre sobre o titular de AIM.

Existem diferentes tipos de inspeções de Farmacovigilância, podendo algumas ser sobreponíveis entre si (61):

- Inspeções ao Sistema ou inspeções específicas de medicamento
- Inspeções de rotina ou inspeções temáticas
- Inspeções pré-autorização ou inspeções pós-autorização
- Inspeções anunciadas ou não anunciadas
- Inspeções de acompanhamento
- Inspeções remotas

A escolha do tipo de inspeção vai depender de diversos

fatores tais como objetivos a atingir, contexto, histórico de inspeções prévias, preocupações específicas, entre outros.

No âmbito da rede Europeia, e para efeitos de maximização de recursos e planeamento de inspeções, em caso de deteção de não conformidades classificadas como críticas ou maiores, a informação é partilhada por toda a rede.

Reconhece-se assim que hoje dispomos de metodologias modernas que para além de asseguraram uma monitorização da segurança ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, contribuem também para alavancar esforços colaborativos das diferentes partes interessadas, principalmente indústria, reguladores, profissionais de saúde, doentes e academia (62).

No entanto, é preciso reconhecer e aceitar que atualmente continuamos a enfrentar desafios.

A urgência em garantir o acesso a novos medicamentos inovadores e mais recentemente o desenvolvimento acelerado das vacinas contra a COVID-19 constituíram novos desafios para a Farmacovigilância, por um lado face à necessidade de avaliações cada vez mais rápidas, aceitando incertezas quanto à segurança de novas moléculas, mas também pela necessidade de deteção rápida de quaisquer novos problemas e segurança.

Do ponto de vista da pré-autorização, muitos modelos não clínicos não conseguem simular doenças, as doenças raras continuam a ser um desafio, assim como a impossibilidade da generalização de ensaios clínicos controlados, o Benefício/Risco é avaliado uma vez e raramente em populações especiais e/ou de alto risco. Por fim também a aceitabilidade regulamentar de dados do mundo real ainda constitui um desafio. Também no pós-autorização, o aumento da notificação de reações adversas, a monitorização do impacto das medidas de minimização de risco, a validação a longo prazo de *surrogate endpoints*, a validação clínica de *endpoints* digitais ou a necessidade de facilitar o acesso a novas terapêuticas continuam a ser desafios. É por isso necessário ultrapassar estas barreiras, reconhecer os avanços que

se estão a fazer nas diferentes áreas e antecipar que evoluções e desafios enfrentará a farmacovigilância no futuro.

O FUTURO DA FARMACOVIGILÂNCIA

Para se compreenderem os desafios futuros é fundamental reconhecer e interpretar os avanços tecnológicos e normativos que muito contribuíram para a melhoria significativa das várias ferramentas e metodologias usadas na farmacovigilância.

É consensual que a evolução da farmacovigilância tem sido de fato notável, particularmente no último século, com uma mudança de paradigma, deixando o seu caráter reativo para se antecipar aos riscos, garantindo uma gestão proativa dos mesmos. É claro que esta progressão também acarreta uma maior pressão, relacionada por um lado com a necessidade de detetar e avaliar dados o mais precocemente possível e por outro informar de formar eficaz profissionais de saúde e doentes.

Por outro lado, experienciamos um cada vez maior aumento da notificação de reações adversas. Neste sentido o recurso a novas metodologias para deteção e recolha de dados assim como a integração dos avanços tecnológicos é fundamental para a evolução da farmacovigilância (14).

É notório que a tecnologia está a avançar rapidamente, a acumulação de dados está a aumentar exponencialmente e por outro lado a sociedade também está a mudar, com um maior envolvimento dos doentes na decisão dos cuidados de saúde (62).

Assim, se por um lado se antecipam como novos desafios na fase da pré-autorização a necessidade de medicamentos personalizados, desenhos de ensaios clínicos mais complexos ou um maior uso de modelos e simulações, na fase de pós-autorização é preciso considerar o uso crescente de combinações terapêuticas, personalização de doses e perfis de risco, incorporação das preferências dos doentes nas decisões, assim como o uso crescente de dados do mundo real ao longo do ciclo de vida do

medicamento.

No entanto, como temos vindo a demonstrar, o objetivo final da Farmacovigilância é e continuará a ser sempre mesmo – otimizar o uso seguro e eficaz dos medicamentos. Isto para que os cidadãos possam beneficiar em termos de saúde e qualidade de vida, minimizando ao máximo o seu sofrimento com possíveis efeitos indesejáveis. Na prática diária, as várias atividades de farmacovigilância influenciam diferentes etapas no caminho para garantir a saúde pública. Como podemos ver na Figura 5, esses “caminhos” complicados estão muitas vezes interligados e são complementares (63).

Parte dos desafios para otimizar este uso seguro e eficaz dos medicamentos são comuns a todos os sistemas de saúde e sistemas regulamentares e passam por influenciar o comportamento dos doentes e profissionais de saúde. Para isso é fundamental ter evidências robustas e tomadas de decisão acertadas em tempo útil.

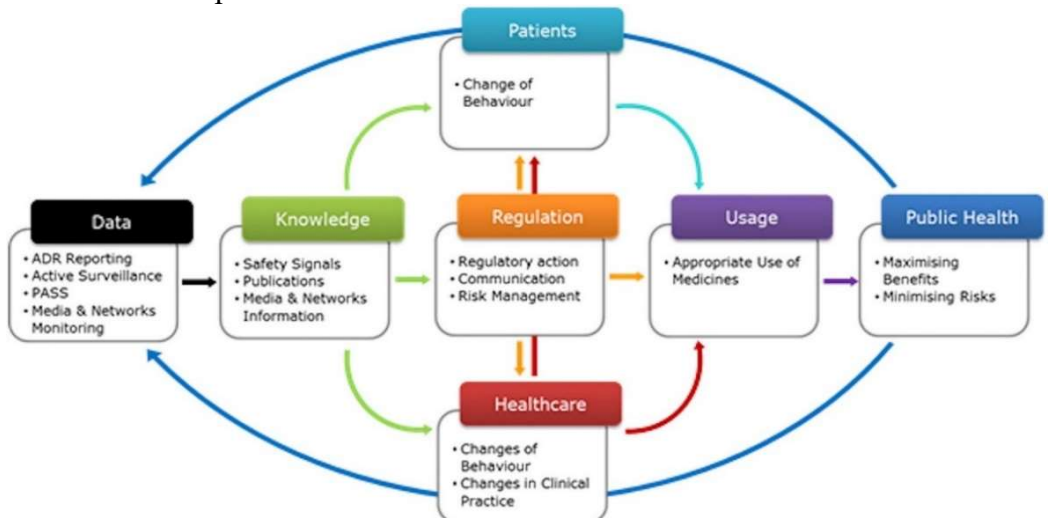


Figura 5 – Caminhos das atividades de farmacovigilância (63)

Neste sentido, vê-se também que tem havido uma mudança significativa no comportamento de doentes e profissionais de saúde, sendo cada vez mais interessados e interventivos, pelo

que, para maximizar o impacto da farmacovigilância é preciso torná-los parceiros chave no processo regulamentar, fazendo parte dos processos de decisão, passando assim também a sentir-se responsáveis pela própria saúde.

Antecipam-se por isso três áreas principais cujas tendências de evolução são fundamentais para a farmacovigilância e constituirão os seus principais desafios nos próximos anos - Dados, Tecnologias e Pessoas (14).

DADOS

Ao falar de dados referimo-nos por um lado aos grandes volumes de dados (*Big Data*) e por outro aos Dados do Mundo Real (*Real World Data*). No entanto, para compreender a importância crescente deste tipo de informação torna-se fundamental compreender as suas definições.

Os grandes volumes de dados têm sido classificados de acordo com os 5 elementos chave que os caracterizam: volume, variedade, velocidade, veracidade e valor. De fato, é consensual que constituem uma grande quantidade de dados, obtidos de fontes diversas, recolhidos em tempo real, cuja incerteza requer verificação e cuja utilização se revela benéfica para diferentes áreas (64).

Se por um lado esta definição é de uma maneira geral aceite internacionalmente, não existe um verdadeiro consenso sobre a definição de Dados do Mundo Real (64).

De acordo com a Comissão Europeia, Dados do Mundo Real são “dados relacionados com saúde, recolhidos em ambiente real numa população humana diversificada, incluindo registos médicos, registos de bancos biológicos, dados administrativos, resultados de investigação em saúde, estudos observacionais, dados de planos de saúde, dados gerados a partir de aplicativos móveis, entre outros, relevantes para a saúde humana” (14).

O uso deste tipo de informação não é novo. Há muitos anos que já é usado na farmacovigilância, para avaliação de alguns sinais de segurança ou em estudos para suportar avaliações do benefício-risco dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida (27).

É compreensível que para decisões de farmacovigilância seja essencial que a segurança seja entendida no âmbito de como os medicamentos são usados na vida real e não em condições controladas, em contexto de ensaios clínicos.

No entanto, o recente interesse na aprovação de novos medicamentos para doenças raras veio dar uma nova visão sobre o alcance e impacto desses dados. Os ensaios clínicos continuam a ser a base do progresso dos medicamentos, mas, é hoje claro que os dados do mundo real são cada vez mais importantes para suportar a aprovação regulamentar de novos medicamentos, complementando os ensaios clínicos. Se por um lado permitem adicionar uma dimensionalidade ao longo do tempo, que se expande para lá da janela terapêutica de um ensaio clínico, também permitem refinar desenhos de ensaios clínico ou mesmo reduzir custos por meio do uso de grupos controlo obtidos de dados do mundo real (66, 67).

Efetivamente nos últimos anos identificam-se vários medicamentos em que foram apresentados dados do mundo real para suportar a sua aprovação, em diferentes áreas geográficas do globo (68).

Também noutras áreas da regulamentação dos medicamentos podemos identificar vantagens na utilização destes dados. Para além de suportar o processo de desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que representa o real padrão de utilização dos medicamentos no contexto da prática clínica, representa uma oportunidade para o reposicionamento de medicamentos já aprovados, direcionando-os para novas indicações terapêuticas (69). Por outro lado, podemos também destacar a cada vez maior relevância na decisão de comparticipação e

negociação de preços, desempenhando assim um papel importante no real acesso dos doentes aos medicamentos (67, 70).

No entanto importa aprofundar as vantagens e desafios futuros relacionados com a sua utilização na área da segurança.

É do conhecimento geral que as incertezas sobre um medicamento são ainda mais acentuadas quando se fala de medicamentos inovadores para doenças, para os quais, na sua maioria, não existem alternativas, acabando muitas vezes por serem aprovados com condições ou obrigações específicas, a maioria relacionadas com aspetos de segurança. De facto, numa análise feita pela EMA de 2006 a 2016 verificou-se que de 30 autorizações de comercialização condicionadas, em cerca de dois terços dos casos os estudos impostos tinham como objetivos principais fornecer não só dados de sobre eficácia, mas também de segurança (71).

Nestas situações os dados do mundo real são e continuaram a ser uma ajuda cada vez maior. Também as exigências para obtenção de dados do mundo real de forma rápida para uma monitorização da segurança pós-comercialização estão a aumentar consideravelmente após a pandemia da COVID-19 (72). A título de exemplo temos o estudo feito em Israel para avaliar o risco de miocardite após a vacinação para a COVID-19, que usou dados até 24 de maio de 2021, tendo os resultados sido publicados em menos de 5 meses após essa data (73). Este exemplo demonstra uma rutura com o que era a prática comum até agora, para responder à urgência de resposta no contexto que se estava a enfrentar, e este é um dos grandes desafios que a farmacovigilância terá de aceitar e incorporar na sua rotina pois tanto o setor do medicamento como a sociedade começam a ser cada vez mais exigentes e esperam dos reguladores decisões rápidas e com base em evidências reais, no que diz respeito à segurança dos medicamentos. Como vemos, não podemos pensar numa farmacovigilância moderna sem reconhecer as vantagens dos dados do mundo real e as oportunidades que oferece no que diz respeito à

monitorização da segurança. Estas vantagens estão também relacionadas com a diversidade de fontes de informação de que dispomos. Começando pelas bases de dados de reações adversas, registos clínicos eletrónicos, dados de saúde gerados pelos doentes através de aplicações específicas, registos de doentes ou de doenças, estudos observacionais, literatura e não esquecendo os dados das redes sociais, todas estas fontes oferecem inúmeras possibilidades (74). Se por um lado estas fontes permitem estudar efeitos a longo prazo, considerar estudos para determinados riscos que até agora seriam inviáveis, ou fazer uma deteção mais rápida de sinais de segurança, é preciso reconhecer e ultrapassar os desafios que acarretam uma vez que temos de considerar que estamos a entrar cada vez mais na área dos grandes volumes de dados.

Um progresso significativo já foi feito no acesso e análise destes dados, por meio de iniciativas como o Sentinel dos EUA ou o OHDSI (*Observational Health Data Sciences and Informatics*) (75, 76). Também em 2021 a nível europeu se iniciaram os planos para a criação de um centro de coordenação para fornecer dados do mundo real de toda a Europa. Este recurso, chamado *Data Analytics and Real World Interrogation Network* (DARWIN EU), que se encontra atualmente em modo piloto, pretende apoiar as decisões regulamentar da EMA e autoridades nacionais competentes da rede europeia, na área da regulamentação dos medicamentos, ao estabelecer e expandir um vasto catálogo de fontes de dados observacionais para uso na regulação dos medicamentos, fornecer uma fonte de dados do mundo real validados e de alta qualidade sobre a segurança e eficácia dos medicamentos e ao abordar questões específicas através da realização de estudos de alta qualidade. Este recurso revelar-se-á de extrema importância para as decisões do PRAC ou de outros comités da EMA (77, 78).

Também a Estratégia da EMA para a Ciência Regulamentar 2025 reforça a importância de promover o uso de dados

do mundo real de alta qualidade para a tomada de decisões assim com a necessidade de colaborações com especialistas e desenvolver competências em grandes volumes de dados (79).

Apesar dos diversos desafios com a utilização destes dados, relacionados com a qualidade dos dados, reprodutibilidade e precisão, que podem afetar a sua validade, é inegável que podem ser usados em todo o ciclo de vida do medicamento contribuindo para substanciais progressos na área. É preciso, no entanto aceitar as suas limitações, fazer um uso responsável dos mesmos, e ter sempre em consideração de que devem ser adequados para o propósito. Assim, ao considerar o uso destes dados é imperativo delinear bem o que se pretende investigar assim como o contexto da decisão (80).

TECNOLOGIAS

É consensual que atualmente o recurso a novas tecnologias é fundamental em qualquer área. Atendendo à sua importância, as novas ferramentas tecnológicas são fulcrais nas atividades de farmacovigilância, que fazem uso, cada vez mais, de ferramentas e processos inovadores de automação (14).

Exemplos do recurso a novas tecnologias nos sistemas de farmacovigilância que se começam a utilizar e serão cada vez mais aprofundados, passam pelo recurso a ferramentas de *web services* para ligação de registos clínicos eletrónicos às bases de dados de farmacovigilância, permitindo assim uma extração direta da informação relevante (81), pelo recurso da inteligência artificial para a codificação automática das notificações de reações adversas de doentes, facilitando assim o trabalho dos peritos, permitindo que priorizem ou acelerem a sua avaliação manual (82), ou ainda pelo recurso à utilização da inteligência artificial para execução de algoritmos de *machine learning* para deteção de sinais de forma mais rápida e eficiente relativamente aos tradicionais métodos de análise de desproporcionalidade

(83).

Destes exemplos se depreende que se espera por isso ver mais esforços para integrar a inteligência artificial de forma holística em todo o ciclo de vida da farmacovigilância à medida que a necessidade de aprendizagem rápida e eficaz a partir de dados emergentes para a tomada de decisões se torna ainda mais evidente, o que foi acentuado também recentemente com a pandemia de COVID-19.

Os sistemas de inteligência artificial podem assim alcançar o seu impacto máximo na entrada e processamento de dados, tornando as atividades gerais de farmacovigilância mais eficazes.

Por outro lado, com vista à racionalização do acesso ao medicamento e tendo em conta a estratégia de desmaterialização que se tem vindo a defender nos vários Estados-Membros, a política de prescrição eletrónica que se começa a implementar constitui uma nova tecnologia que pode e deve também ser colocada ao serviço da farmacovigilância. Destaca-se, a nível nacional, a iniciativa desenvolvida em Portugal, pelo Infarmed, com a criação do Sistema de Tecnologias de Saúde (SATS) que disponibiliza de forma eficiente, aos profissionais de saúde, informação relacionada com segurança, qualidade e disponibilidade dos medicamentos integrando os vários sistemas eletrónicos de prescrição e dispensa (84).

Considerando como a digitalização está a mudar o mundo é preciso acompanhar estas mudanças e tirar proveito das suas possibilidades e vantagens, como por uso exemplo o recurso a aplicações desenvolvidas para dispositivos eletrónicos, para notificação de reações adversas ou como meio de divulgação de informação de segurança. Também o recurso a repositórios de informação e dados na rede devem ser entendidos como facilitares das atividades de farmacovigilância. O uso crescente das novas tecnologias, incluindo a automação, ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento permitirá não só reduzir os

custos, mas também tornar os processos mais eficientes e direcionar os recursos humanos para tarefas mais científicas. Por outro lado, também diminuirá a probabilidade de erros. Contemplar e aprofundar estas novas tecnologias é por isso fulcral para responder às exigências do futuro.

PESSOAS

Como vimos, a nível europeu, a maioria dos especialistas envolvidos na avaliação de medicamentos são peritos disponibilizados pelas autoridades nacionais. No entanto, face à necessidade estabelecida de entender a perspetiva do real utilizador do medicamento e garantir uma melhor comunicação, a fim de promover o seu uso seguro e eficaz, é essencial garantir uma estreita cooperação com as diversas partes interessadas.

Assim, é hoje consensual que doentes e profissionais de saúde, sejam eles médicos, enfermeiros ou farmacêuticos, constituem uma parte importante do sistema regulamentar.

De fato, já muito se avançou a nível europeu, e tanto os doentes como os profissionais de saúde, agora participam em praticamente todos os aspetos do ciclo de vida regulamentar do medicamento (85, 86). As Figuras 6 e 7 ilustram os marcos importantes da interação destes intervenientes com a EMA.

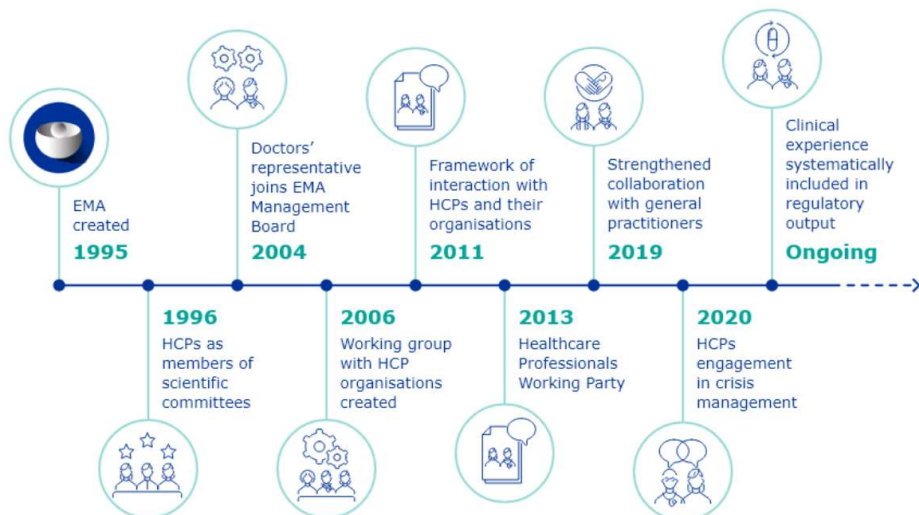


Figura 6 – Evolução da participação dos profissionais de saúde nas atividades da EMA (85)



Figura 7 – Evolução da participação dos doentes nas atividades da EMA (86)

A experiência adquirida à data revela que a participação de doentes e profissionais de saúde nas atividades resultou em

maior transparência e confiança nas decisões regulamentares e respeito mútuo entre reguladores e comunidade de doentes e profissionais de saúde (87).

Reconhece-se ainda que o contributo destes intervenientes para a avaliação da segurança dos medicamentos enriquece a qualidade das conclusões e recomendações dos comités ou grupos de trabalho, dando-lhes um contexto real e inculcando-lhes muitas vezes a real viabilidade de implementação de medidas na prática clínica, aspeto que muitas vezes escapa ao olhar do regulador puro.

Esta experiência positiva confirma a importância de se continuar a apoiar e facilitar a contribuição dos doentes e profissionais de saúde no sistema.

Além disso, este envolvimento no sistema constitui também uma forma de tornar todo o sistema mais transparente e permite um intercâmbio e diálogo entre os diferentes intervenientes.

Assim, para maximizar o impacto da Farmacovigilância é fundamental continuar a apostar na participação destes parceiros-chave. Se por um lado os profissionais de saúde são os responsáveis pela prescrição e gestão do tratamento, por outro os doentes são os reais utilizadores dos medicamentos e como tal quem beneficia dos mesmos, mas também quem vivencia os seus efeitos indesejáveis (88). Assim, envolver efetivamente os doentes no sistema e fazê-los sentir-se integrados na tomada de decisão e responsáveis pela sua própria saúde é essencial para melhorar os resultados e garantir uma utilização mais segura dos medicamentos (89).

De fato, a experiência parece comprovar que cada vez mais os doentes deixam de ser espetadores passivos na prestação de cuidados de saúde, passando a interagir cada vez mais como parceiros junto dos profissionais de saúde e das autoridades regulamentares (14).

Reconhecendo a importância do seu papel também alguns países começam já a desenvolver iniciativas para o seu

maior envolvimento no sistema regulamentar. Um exemplo a nível nacional desta participação é o projeto INCLUIR, criado em Portugal em 2017, para integrar doentes/associações de doentes no processo de avaliação de tecnologias da saúde e outras áreas como as roturas de medicamentos, notificação de reações adversas ou medicamentos contrafeitos. De facto, o conhecimento, perspetivas e experiências únicas das pessoas que convivem diariamente com a doença podem contribuir para acrescentar valor ao processo de tomada de decisão. Ninguém melhor que os doentes pode partilhar evidência relacionada com a sua doença, elucidar sobre as vantagens ou desvantagens dos tratamentos e fornecer informação que poderá não estar representada na literatura científica, em indicadores de qualidade de vida ou de resultados usados em ensaios clínicos e outros estudos (90).

Também a Estratégia da EMA para a Ciência Regulamentar 2025 (79) defende que a participação de doentes, prestadores de cuidados de saúde ou representantes de associações de doentes assim como de profissionais de saúde deve ser fortemente encorajada. De tal modo que são apresentadas algumas propostas, que passam por reforçar o papel destes intervenientes na cadeia de tomada de decisão. Estão assim previstas várias atividades, entre as quais a revisão da metodologia de envolvimento dos doentes nos comités científicos da EMA e das orientações de recolha e utilização dos dados com origem nos doentes, assim como o aperfeiçoamento das comunicações dirigidas aos doentes e profissionais de saúde, considerando as suas preferências no que se refere à informação relativa ao benefício-risco dos medicamentos. Destaca-se ainda a proposta de geração de mais evidência sobre o impacto das medidas de minimização do risco, particularmente no que respeita à alteração de comportamentos, com vista à sua otimização e obtenção de melhores resultados na minimização dos riscos associados aos medicamentos. Por outro lado também está previsto desenvolver uma estratégia de conteúdo, nas principais áreas da saúde pública e

tópicos relevantes da área regulamentar, de modo a melhorar e diversificar o alcance das decisões regulamentares através de publicações científicas e conferências, campanhas de comunicação com as partes interessadas, para proativamente se chegar a áreas da saúde fundamentais (por exemplo vacinas) e comunicações direcionadas e baseadas na evidência, fazendo uso de conteúdos e formatos digitais.

Apesar desta mudança que se tem vindo a verificar, com um envolvimento cada vez maior no sistema, diversos estudos mostram que o conhecimento atual de farmacovigilância demonstrado pela maioria dos profissionais de saúde é ainda o principal motivo para a subnotificação de reações adversas a medicamentos (91).

Tendo em conta que, por um lado, a notificação de reações adversas é um dos principais indicadores de qualidade dos cuidados de saúde e, por outro, é uma das principais ferramentas de farmacovigilância, se depreende que a notificação de reações adversas por parte dos profissionais de saúde deve fazer parte da sua prática clínica diária. É por isso fundamental aprofundar as competências dos futuros profissionais de saúde, em matéria de farmacovigilância, para que possam vir a contribuir mais e melhor para a utilização segura dos medicamentos (91).

Apesar de, em algumas universidades nacionais e internacionais já se começarem a introduzir algumas cadeiras sobre esta temática, não existe atualmente um padrão para o ensino da farmacovigilância nos cursos de medicina, enfermagem, ciências farmacêuticas ou outras áreas da saúde. É por isso importante desenvolver um currículo básico nesta área.

Neste sentido, para garantir a integração dos aspetos principais da farmacovigilância nos currículos é fundamental estimular a discussão sobre as necessidades de formação, assim como promover a colaboração entre universidades, sistemas nacionais e farmacovigilância e outros intervenientes (92).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente artigo pretendeu-se mostrar que a farmacovigilância evoluiu com o tempo, alinhada a avanços normativos e tecnológicos, alguns decorrentes de verdadeiras tragédias.

Demonstrou-se que atualmente dispomos de instrumentos e processos sistemáticos e robustos, que cobrem todo o ciclo de vida do medicamento. Deixou-se cair a postura reativa, que dependia da notificação espontânea e da capacidade de detecção de sinais e adotou-se uma atitude proativa, com a identificação das áreas importantes e incertezas relativas aos riscos dos medicamentos e planejamento das medidas necessárias e proporcionais a esses riscos.

É ainda consensual que a monitorização da segurança dos medicamentos, antes e após a sua comercialização é também fulcral para a gestão de risco clínico, que é por sua vez um pilar da qualidade em saúde.

Adicionalmente, o sistema europeu de que dispomos permite-nos tomar decisões atempadas e harmonizadas a nível na União, o que é uma garantia de que todos os cidadãos têm o mesmo nível de proteção, independentemente do país em que estejam.

Apesar de todos os avanços temos de reconhecer e aceitar que continuamos a enfrentar desafios na área da farmacovigilância. De facto, verifica-se que a tomada de decisões relativamente à segurança dos medicamentos tende a tornar-se cada vez mais complexa. A urgência em garantir o acesso a novos medicamentos inovadores e mais recentemente o desenvolvimento acelerado das vacinas contra a COVID-19 são exemplos de alguns desses desafios, por um lado face à necessidade de avaliações cada vez mais rápidas, aceitando incertezas quanto à segurança de novas moléculas, mas também pela necessidade de detecção rápida de quaisquer novos problemas e segurança.

Também o avanço rápido da tecnologia, a enorme

acumulação de dados e por outro lado a mudança visível no comportamento da sociedade, com um maior envolvimento dos doentes na decisão dos cuidados de saúde, constituem verdadeiros desafios que é preciso aceitar e aos quais será preciso responder adequadamente nos próximos tempos.

Só assim a farmacovigilância poderá evoluir de forma eficaz de modo a continuar a cumprir o seu desígnio ao serviço da proteção dos doentes.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hallmann-Mikołajczak A. Papirus Ebersa. Księga wiedzy medycznej egipcjan z XVI w P.N.E [Ebers Papyrus. The book of medical knowledge of the 16th century B.C. Egyptians]. *Archiwum historii i filozofii medycyny*, 2004; 67(1): 5–14.
2. Salles, L. Górgias. Leontino e as ocorrências do phármakon na poesia de Homero. *Ítaca*. 2014; 0(25), 183 - 200. <https://revistas.ufrj.br/index.php/Itaca/article/view/1436>
3. Rozenfeld, Suely. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*.1998; 14 (2): 237-263. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1998000200002>
4. Whitering, W. An Account of the Foxglove, and some of its Medical Uses: with Pratical Remarks on Dropsy and other diseases. G.G.J and J. Robinson, Paternoster-Row. 1785. <https://archive.org/details/mobot31753000722048>
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 331:1200-1
6. Report of The Lancet Commission Appointed to Investigate the Subject of the Administration of Chloroform and

- Other Anesthetics from a Clinical Standpoint. *The Lancet*. 1893, 141(3629): 629-638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)02258-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)02258-4)
7. Fornasier, G., Francescon, S., Leone, R. *et al.* An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40: 744–747
 8. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning: a clinical and experimental correlation: final report. *Jama*. 1938; 111(10): 919–926.
 9. Ballentine C. Sulfanilamide Disaster [Internet]. *FDA Consum*. 1981. <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf>
 10. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961; 2:1358.
 11. Kim, JH, Scialli, AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*. 2011; 122(1): 1–6
 12. Meadows M. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years. *FDA Consum*. 2006. <https://www.fda.gov/files/Promoting-Safe-and-Effective-Drugs-for-100-Years-%28download%29.pdf>
 13. Maria V. (Ed). *Farmacovigilância em Portugal*. INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. 2003.
 14. Oliveira Martins S (Ed). *Farmacovigilância em Portugal – 25 anos*. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2018.
 15. Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 1965. <https://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj>
 16. European Medicines Agency. Relocation to Amsterdam. European Medicines Agency.

- <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema/relocation-amsterdam> Accessed 25 Jul 2022.
17. World Health Organization. Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. World Health Organization. 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>
 18. Legal framework: Pharmacovigilance. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework-pharmacovigilance>. Accessed 25 Jul 2022.
 19. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *The Lancet*. 2011; 377(9769): 890-892
 20. Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M and Mifsud S. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance. *Drug safety*. 2011; 34(3): 187-97
 21. Waller P. Getting to grips with the new European Union pharmacovigilance legislation. *pharmacoepidemiology and drug safety*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(5): 544-549
 22. Romão N. Farmacovigilância – Qual a percepção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. 2016. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/orgaos-sociais/colegios-de-especialidade/assuntos-regulamentares/farmaceuticos-especialistas/>. Accessed 31 Jul 2022.
 23. European Medicines Agency. EMA's first public hearing: giving EU citizens a voice to help reduce the risk of valproate. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-first-public-hearing-giving-eu-citizens-voice-help-reduce-risk-valproate> Accessed 31 Jul 2022.
 24. World Health Organization. The importance of

- pharmacovigilance. World Health Organization. 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>
25. Hillman D, Ryder C. Applying for an EU marketing authorisation: A pharmacovigilance perspective. *Regulatory Rapporteur*. 2019; 16(3): 23-27
 26. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. *J Of da União Eur*. 2012. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2022-01-01>
 27. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017; 40: 855–869
 28. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <http://www.ich.org> Accessed 26 Aug 2022.
 29. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Guidelines. <https://www.ich.org/page/ich-guidelines> Accessed 26 Aug 2022.
 30. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> Accessed 26 Aug 2022.
 31. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Multidisciplinary Guidelines. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines> Accessed 26 Aug 2022.
 32. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> Accessed 26 Aug 2022.
 33. European Medicines Agency. The European regulatory

- system for medicines – A consistent approach to medicines across the European Union. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_en.pdf Accessed 3 Sep 2022.
34. European Medicines Agency. What we do. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do#monitor-the-safety-of-medicines-across-their-lifecycle-section> Accessed 4 Sep 2022.
35. European Medicines Agency. The European Medicines Agency (EMA). EMA Training Day. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-medicines-agency-ema-nathalie-bere-maria-mavris_en.pdf Accessed 4 Sep 2022.
36. European Commission. Pharmacovigilance. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmacovigilance_en Accessed 4 Sep 2022.
37. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Rules of procedure. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-rules-procedure_en.pdf Accessed 4 Sep 2022.
38. Regulamento (CE) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004. *J Of da União Eur.* 2022 <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/2022-01-28> Accessed 4 Sep 2022.
39. European Medicines Agency. AstraZeneca COVID-19 vaccine: review of very rare cases of unusual blood clots continues. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-review-very-rare-cases-unusual-blood-clots-continues> Accessed 4 Sep 2022.
40. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of

- unusual blood clots with low blood platelets. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> Accessed 4 Sep 2022.
41. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Work Plan 2022. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/prac-work-plan-2022_en.pdf Accessed 4 Sep 2022.
 42. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol Res.* 2017; 123:122-129
 43. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf.* 2013; 36(2):75-81
 44. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000; 356(9237):1255–1259
 45. Alves C, Macedo AF, Marques FB. Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(12):2083-2094
 46. Lane S, Lynn E, Shakir S. Investigation assessing the publicly available evidence supporting postmarketing withdrawals, revocations and suspensions of marketing authorisations in the EU since 2012. *BMJ Open.* 2018; 8(1):e019759.
 47. Regulamento de Execução (EU) N.º 520/2012 da Comissão, de 19 de junho de 2012. *J Of da União Eur.* 2012. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj
 48. European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring.

- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> Accessed 9 Sep 2022.
49. Uppsala Monitoring Centre. What is a signal. <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/> Accessed 9 Sep 2022.
 50. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX - Signal management (Rev 1). 2017 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf Accessed 9 Sep 2022.
 51. European Medicines Agency. Signal management. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management> Accessed 9 Sep 2022.
 52. European Medicines Agency. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. 2015 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors_en.pdf Accessed 9 Sep 2022.
 53. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf Accessed 9 Sep 2022.
 54. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev->

- 3_en.pdf. Accessed 24 Sep 2022.
55. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report (Rev 1). 2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf Accessed 25 Sep 2022.
 56. European Medicines Agency. Periodic safety update reports (PSURs) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs#submission-of-psurs-section> Accessed 25 Sep 2022.
 57. eSubmission. PSUR Repository. https://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html. Accessed 25 Sep 2022.
 58. European Medicines Agency. Referral procedures. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures> Accessed 30 Sep 2022.
 59. European Medicines Agency. Flupirtine-containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/flupirtine-containing-medicinal-products>. Accessed 30 Sep 2022.
 60. European Medicines Agency. Valproate and related substances. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-0>. Accessed 30 Sep 2022.
 61. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance Inspection (Rev 1). 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-iii-pharmacovigilance-inspections_en.pdf Accessed 1 Oct 2022.

62. Arlett P, Straus S, Rasi G. Pharmacovigilance 2030. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 107(1): 89-91
63. van Hunsel, F, Gardarsdottir, H, de Boer, A, & Kant, A. Measuring the impact of pharmacovigilance activities, challenging but important. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(10): 2235–2237
64. Mouzhi G, Hind B, Barbora B. Big Data for Internet of Things: A Survey. *Future Generation Computer Systems.* 2018; 87: 601-614
65. Makady, A, de Boer, A, Hillege, H, Klungel, O, Goettsch, W, & (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017; 20(7): 858–865
66. Snyder, J.M., Pawloski, J.A. & Poisson, L.M. Developing Real-world Evidence-Ready Datasets: Time for Clinician Engagement. *Curr Oncol Rep.* 2020 ; 22(45): 2-8
67. Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care. *J Clin Invest.* 2020;130(2):565-574
68. Bolislis WR, Fay M, Kühler TC. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clin Ther.* 2020;42(5):926-938.
69. Park K. The use of real-world data in drug repurposing. *Transl Clin Pharmacol.* 2021; 29(3):117-124
70. Pulini AA, Caetano GM, Clautiaux H, Vergeron L, Pitts PJ, Katz G. Impact of Real-World Data on Market Authorization, Reimbursement Decision & Price Negotiation. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(1):228-238.
71. Europeans Medicines Agency. Conditional marketing authorization - Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european->

- medicines-agency_en.pdf. Accessed 15 Oct 2022.
72. Naidoo P, Bouharati C, Rambiritch V, et al. Real-world evidence and product development: Opportunities, challenges and risk mitigation. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133: 840-846
 73. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021; 385(12): 1078-1090
 74. Togo K, Yonemoto N. Real world data and data science in medical research: present and future [published online ahead of print, 2022 Apr 13]. *Jpn J Stat Data Sci.* 2022; 1-13
 75. Sentinel. About the Food and Drug Administration (FDA) Sentinel Initiative <https://www.sentinelinitiative.org/about>. Accessed 16 Oct 2022.
 76. OHDSI - Observation Health Data Sciences and Informatics. Areas of Focus. <https://www.ohdsi.org/who-we-are/areas-of-focus/>. Accessed 16 Oct 2022.
 77. Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111(1):21-23.
 78. European Medicines Agency. Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU) <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accessed 16 Oct 2022.
 79. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025 – Strategic reflection. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf Accessed 16 Oct 2022.
 80. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible

- Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):36-39.
81. Ribeiro-Vaz I, Correia RJC (2016) Using Web Services to Link Electronic Clinical Records to Pharmacovigilance Databases. *Int J Pharmacovigil* 1(1): 1-4
 82. Martin GL, Jouganous J, Savidan R, et al. Validation of Artificial Intelligence to Support the Automatic Coding of Patient Adverse Drug Reaction Reports, Using Nationwide Pharmacovigilance Data. *Drug Saf.* 2022;45(5):535-548.
 83. Bae JH, Baek YH, Lee JE, Song I, Lee JH, Shin JY. Machine Learning for Detection of Safety Signals From Spontaneous Reporting System Data: Example of Nivolumab and Docetaxel. *Front Pharmacol.* 2021;11:602365.
 84. INFARMED, I.P. Cedência de bases de dados de medicamentos – Portal CITS e Serviço de alertas de tecnologias de saúde (SATS). <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa/cedencia-de-base-de-dados-de-medicamentos> Accessed 22 Oct 2022.
 85. European Medicines Agency. Healthcare professionals. <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/healthcare-professionals> Accessed 22 Oct 2022.
 86. European Medicines Agency. Patients and consumers. <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/patients-consumers> Accessed 22 Oct 2022.
 87. European Medicines Agency. Engagement Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/engagement-framework-european-medicines-agency-patients-consumers-their-organisations_en.pdf Accessed 22 Oct 2022.
 88. Banovac M, Candore G, Slattery J, et al. Patient

- Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf.* 2017;40(7):629-645.
89. Krist AH, Tong ST, Aycock RA, Longo DR. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. *Stud Health Technol Inform.* 2017;240:284-302.
90. INFARMED, I.P. Doentes e associações de doentes - INCLUIR. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/doentes-e-associacoes-de-doentes> Accessed 22 Oct 2022.
91. Seselja Perisin A, Bukic J, Rusic D, et al. Teaching Pharmacovigilance to Healthcare Students: Identifying Gaps and Opportunities for Improvement. *Pharmacy (Basel)*. 2021;9(3):147.
92. van Eekeren R, Rolfes L, Koster AS, et al. What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. *Drug Saf.* 2018;41(11):1003-1011.