EDIÇÃO ESPECIAL

SIMPÓSIO INOVAÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA

Da Diretora



O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e completou 25 anos em 2017. Trata-se de um sistema maduro, robusto e eficiente que opera entre o Infarmed, responsável pela sua coordenação, as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), os Titulares de AIM (Autorização de Introdução no Mercado), os profissionais e instituições de saúde, os doentes/utentes e a Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Desde a sua criação, o SNF atravessou diferentes fases com reflexo nas competências dos seus profissionais, nos processos que desenvolveu e nas tecnologias de suporte da informação de segurança.

Os processos de decisão relacionados com a segurança dos medicamentos têm registado significativa evolução, com maiores harmonização e transparência e contando hoje em dia com o envolvimento, não só de profissionais de saúde, mas também dos doentes, os quais passaram, desde 2012, a poder notificar reações adversas a medicamentos (RAM) às autoridades de forma direta e autónoma.

A "nova farmacovigilância" preconiza mais e melhor acesso do público à informação, reforço da comunicação e maior cooperação entre os estados membros para garantir a partilha de esforços, reduzindo a duplicação de atividades. Portugal deu resposta a todas estas inovações e desafios e garantiu um lugar de destaque no comité de avaliação do risco em farmacovigilância da EMA (PRAC).

Em 2017, com o objetivo de aumentar a **proatividade e proximidade do sistema** a todos os profissionais de saúde e utentes, o SNF sofreu a sua mais recente restruturação, assente na criação de novas unidades de farmacovigilância (ainda mais próximas do notificador) e numa modernização tecnológica que incluiu o lançamento do novo **Portal RAM**. Este torna a notificação de RAM mais acessível, fácil e rápida e dá resposta às novas funcionalidades da base de dados europeia de RAM – Eudravigilance – com a qual garante a necessária interoperabilidade e troca de informação.

Esta restruturação teve um impacto muito positivo no SNF, traduzindo-se num aumento relevante do número de casos de RAM recebidos, o que permite aprofundar o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos utilizados e a implementação de medidas para minimizar os riscos em prol da defesa da saúde pública.

Para assinalar a evolução do SNF ao longo destes 25 anos e os resultados obtidos, realizou-se no passado dia 10 de dezembro o simpósio "Inovação em farmacovigilância" e foi lançada a publicação "Farmacovigilância em Portugal: 25 anos", um manual atualizado para profissionais e académicos.

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Fernanda Marques, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

REPÚBLICA PORTUGUESA





Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

Linkedin in

Twitter 🖢

Facebook **f**

Para novidades e publicaçõe bastam trinta segundos do seu tempo

Simpósio "Inovação em Farmacovigilância"



Decorreu no passado dia 10 de dezembro nas instalações do INFARMED, I.P. o Simpósio "Inovação em Farmacovigilância", composto por quatro secções temáticas (apresentações disponíveis **aqui**).

A abertura dos trabalhos foi feita por Maria do Céu Machado, Presidente do Conselho Diretivo. O programa científico foi precedido de uma sessão especial de lançamento da obra **"Farmacovigilância em Portugal: 25 anos"**, uma edição do INFARMED, I.P. coordenada por Sofia Oliveira Martins, Vogal do Conselho Diretivo, e pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM).



"Pretende-se com o livro **Farmacovigilância em Portugal: 25 anos** constituir uma obra de referência a ser utilizada no ensino académico, tanto pré como pós graduado, bem como no estudo/pesquisa para profissionais de saúde, universidades, ordens profissionais e instituições." (in Prefácio e Nota de Editor, Sofia Oliveira Martins e Maria do Céu Machado)

| A | - | | - | |
|-----|---|-----|---|---|
| - 4 | | rai | | |
| | | 3-2 | | _ |

Alexandra Pêgo Altamiro da Costa Pereira Américo Figueiredo Ana Araújo Ana Isabel Severiano Ana Macedo Ana Marta Anes Ana Marta Silva Ana Moreira Ana Paróla Ana Paula Duarte Ana Paula Martins Ana Sofia Martins António Faria Vaz António Lourenço António Melo Gouveia Ariana Vila Real de Araújo Carla Torre Carlos Fontes Ribeiro Cristina Monteiro Cristina Mousinho Elsa de Fátima Costa Ema Paulino

Emília Santos Fátima Bragança Fátima Canedo Fátima Hergy Fátima Vaz Francisco Batel Marques Frederico Teixeira Helena Farinha Henrique Couto Humberto Melo Inês Ribeiro Vaz Isabel Fonseca Santos Isabel Seves Joana Isabel Marques João Manuel Valente Nabais Jorge Polónia José Azevedo Rodrigues Júlio Carvalhal Leonor Nogueira Guerra Leopoldo Matos Luís Pinheiro Luís Taborda Barata

Madalena Melo Magda Pedro Márcia Silva Margarida Guimarães Maria Augusta Soares Maria do Céu Machado Maria do Rosário Pereira Rosa Marina Fonseca Mário Miguel Rosa Miguel Antunes Nuno Marques Paula Barão Sousa-Ferreira Pedro Marques da Silva Regina Carmona Rita C. M. Alves Rui Pombal Rui Santos Ivo Sandra Madaleno Sílvia Duarte Sofia de Oliveira Martins Susana Ramos Vanda Araújo

Luísa Ferreira

Secção I

Novas metodologias em Farmacovigilância: organização e implementação





Moderador:

Ana Paula Martins, Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos.

Palestrantes:

Dolores Montero, da Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários – AEMPS; Astrid Moura Vicente, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; Francisco Batel Marques, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e da AIBILI; Carla Torre, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

BIFAP. Dolores Montero iniciou os trabalhos com a apresentação da *Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria* (BIFAP), um registo eletrónico populacional longitudinal extraído dos sistemas de informação regionais dos médicos espanhóis de cuidados de saúde primários. Trata-se de um projeto colaborativo que abrange 5.862 médicos e dados relativos a 9,4 milhões de doentes (aproximadamente 20% da população espanhola). Não inclui identificadores pessoais, mas contém informação muito detalhada sobre o estado de saúde dos doentes aí inscritos e sobre os seus consumos de medicamentos (em Espanha, cerca de 80% dos medicamentos são prescritos nos cuidados de saúde primários). O principal objetivo da criação da BIFAP foi possibilitar a realização de investigação farmacoepidemiológica e há já cinco estudos publicados em revistas científicas internacionais com base na análise de dados aí contidos.

Farmacogenómica aplicada à Farmacovigilância. Astrid Moura Vicente começou por apresentar uma visão resumida das fontes de informação mais atualizadas para a farmacogenómica aplicada, com destaque para as **guidelines do CPIC** (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium). Apresentou ainda o projeto **RAM-Predict**, desenvolvido pelo INSA em colaboração com o INFARMED, I.P. com o objetivo de definir modelos preditivos para reações adversas a medicamentos, incluindo suscetibilidade genética, dados clínicos e outros fatores, diretamente aplicáveis na prática clínica.

Redes colaborativas em Farmacovigilância. Tema abordado por Francisco Batel Marques, tendo por base a sua experiência com a DruSER.Net (*Drug Safety and Effectiveness Research Network*), criada e dinamizada pela Unidade de Farmacovigilância de Coimbra em colaboração com hospitais e centros de saúde da região. O seu objetivo principal é promover a investigação e monitorização da segurança e da efetividade dos medicamentos na fase póscomercialização, com vista à minimização do risco iatrogénico nos doentes e à captura de dados do mundo real. A DruSER.Net tem diversos **projetos em curso** de que são exemplos: um protocolo de colaboração com o Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra para identificação e notificação de reações de hipersensibilidade a fármacos; a análise retrospetiva de registos clínicos dos centros de saúde que integram a rede para identificação de eventos hemorrágicos associados à utilização de anticoagulantes orais diretos; e a caracterização de uma série de casos clínicos de hemorragia intra-abdominal associados à administração de enoxaparina sódica em colaboração com o Centro Hospitalar do Baixo Vouga.

Identificação de eventos adversos a medicamentos inovadores através da metodologia de monitorização intensiva implementada em farmácias comunitárias. Carla Torre apresentou um caso prático deste projeto, em que foi feita a determinação da frequência, perfil temporal e fatores associados à ocorrência de eventos adversos relacionados com os novos medicamentos hipoglicemiantes, incluindo casos de hipoglicemia autodeclarados. As farmácias comunitárias, graças à sua dispersão geográfica e proximidade dos utentes, podem desempenhar um papel relevante na obtenção de dados de utilização real de medicamentos, nomeadamente no seguimento de *inception cohorts* de medicamentos inovadores.

Secção || A tecnologia ao serviço da Farmacovigilância





Moderador:

Fátima Canedo, Diretora da DGRM.

Palestrantes:

David Lewis, da Novartis; Miguel Antunes, da DGRM; Inês Ribeiro Vaz, da Unidade de Farmacovigilância do Porto; Edurne Lázaro, da Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários – AEMPS.

Automação inteligente dos sistemas de farmacovigilância. Davis Lewis sistematizou o que de mais relevante tem surgido no âmbito da tecnologia de automatização para apoio direto aos sistemas de farmacovigilância. Destacou, entre outros, o uso de ferramentas de *machine learning* e de **inteligência artificial** para identificar automaticamente casos de suspeita de reações adversas a medicamentos. Apresentou também o que considera serem os principais desafios à sua utilização atual, nomeadamente questões ligadas à sua validação processual e dificuldades de implementação prática. Entre os vários exemplos apresentados, destacaram-se o uso de processos de rotinização para processamento de casos e o uso de **algoritmos**. Estes últimos estão atualmente a ser estudados em **três vertentes** distintas mas complementares: estudos de associação (por ex., para deteção de *outliers* em ensaios clínicos ou em estudos pós-comercialização), filtros (por ex., para melhorar o foco das análises de segurança de utilização) e priorização (por ex., permitindo hierarquizar a análise de questões de segurança por parte das agências reguladoras). Apesar dos enormes avanços tecnológicos apresentados, estas constituem apenas ferramentas de apoio à decisão, não se substituindo a uma validação humana final. David Lewis teve ainda oportunidade de apresentar o projeto **WEB-RADR**, um sistema de aquisição de informação de segurança de utilização de medicamentos proveniente de fontes não-estruturadas como as **redes sociais**.

Novas abordagens tecnológicas em Farmacovigilância. Miguel Antunes focou os aspetos mais ligados aos potenciais **ganhos em saúde** resultantes da utilização destas tecnologias. Como exemplos práticos, referiu-se a alguns projetos já em avaliação no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), como a utilização de *software* de processamento de linguagem natural (NLP) para apoio à codificação MedDRA ou a validação inter-Unidades de Farmacovigilância da utilização de um algoritmo para apoio à imputação de causalidade. É ambição do SNF poder disponibilizar num futuro próximo **mais apoio aos médicos no ato de prescrição**, com informação seletiva e personalizada para cada doente.

A utilidade das redes bayesianas em Farmacovigilância. Inês Ribeiro Vaz apresentou um projeto da Unidade de Farmacovigilância do Porto (UFPorto) que consistiu no desenvolvimento e validação de uma rede bayesiana para apoiar a imputação de causalidade no processamento de casos de suspeita de RAM, tendo por *gold standard* o método de introspeção global. Concluiu-se que a utilização da rede bayesiana logrou acelerar o tempo de imputação de causalidade, permitindo cumprir o prazo previsto para esta atividade (30 dias). A rede revelou o seu melhor comportamento para os graus mais altos de probabilidade (precisão e sensibilidade para o grau "Provável" > 87%).

Os sistemas de informação de apoio à Farmacovigilância da Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS). Edurne Lázaro apresentou o sistema de informação FEDRA, desenvolvido internamente na AEMPS para facilitar a notificação de casos de suspeita de RAM, bem como para apoiar a interligação entre os 17 Centros de Farmacovigilância localizados nas Comunidades Autónomas espanholas. Desde a sua implementação, em finais de 2017, o sistema já atingiu os objetivos a que se propôs: em 2018, até à data da apresentação, foram registados 35.934 casos (mais 62% que em 2017) e foram identificados onze potenciais sinais de farmacovigilância (o dobro do ano anterior).

Secção III

Novas metodologias em Farmacovigilância: a participação dos utentes





Moderador:

Inês Alves, da EUPATI Portugal.

Palestrantes:

Florence van Hunsel, do centro de farmacovigilância holandês Lareb; João Nabais, em representação dos doentes;

Pedro Inácio, da Universidade de Helsínguia.

Valor da participação dos doentes na vigilância da segurança dos medicamentos. Florence van Hunsel mostrou a evolução temporal da participação direta dos utentes no sistema europeu de farmacovigilância, fazendo notar que, apesar de ser obrigatória desde a efetivação do Regulamento de Farmacovigilância de 2012, nem todos os países a têm posto em prática da mesma forma. A Holanda é o país com maior número de notificações de suspeitas de RAM por milhão de habitantes comunicadas diretamente por doentes, ultrapassando atualmente o número de notificações diretas de profissionais de saúde. Quando se compara a informação contida nas notificações de profissionais de saúde com a reportada pelos doentes, os primeiros referem mais informação objetiva enquanto os segundos referem mais dados subjetivos. Os doentes são mais detalhados na descrição do aparecimento e desenvolvimento da RAM, na classificação da sua gravidade e informação sobre a causalidade da mesma. Já os profissionais de saúde pormenorizam mais aspetos ligados ao medicamento suspeito (incluindo dose e forma farmacêutica), bem como suspeitas de envolvimento de medicação concomitante. No que se refere à importância da informação apresentada pelos doentes para a identificação de um sinal de farmacovigilância, um estudo da Agência holandesa analisou a informação recebida no período entre 2010 e 2015 e concluiu que 26,3% dos sinais de segurança identificados foram provenientes de informação fornecida pelos doentes.

A importância da participação dos doentes no Sistema de Farmacovigilância. João Nabais alertou para o facto de nenhum sistema de farmacovigilância se poder dizer completo e atuante se não incluir a participação dos doentes. Apesar de a literatura científica internacional já apresentar evidência suficiente sobre a importância da sua participação, o doente ainda não está completamente integrado no Sistema Nacional de Farmacovigilância, à semelhança do que acontece com outros países da União Europeia – um aspeto que carece de ação urgente.

Notificação de RAM por utentes: da quantidade para a qualidade. Pedro Inácio conduziu recentemente um estudo de perceções, tendo para esse efeito entrevistado 12 elementos-chave do sistema europeu de farmacovigilância com recurso a um instrumento semiestruturado. Concluiu que apenas uma **minoria** dos entrevistados tinha uma **atitude negativa** relativamente à inclusão de notificações de suspeitas de RAM por parte dos doentes, sendo que a maioria referiu a **importância** de criar uma **cultura de maior conhecimento** junto dos doentes e dos profissionais de saúde para promover uma participação mais consistente e informada. Poucos foram os entrevistados que referiram obstáculos à sua implementação, com exceção da necessidade de as agências e a indústria deterem mais recursos para o correto processamento dos relatórios de casos de RAM.

Secção IV

Portugal no Sistema Europeu de Farmacovigilância





Moderador:

Rui Ivo, Vice-Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED I.P.

Palestrantes:

Peter Arlett, da Agência Europeia do Medicamento;

Ana Sofia Martins, da DGRM e representante de Portugal no PRAC; Mário Miguel Rosa, da Faculdade de Medicina de Lisboa e Comissão de Avaliação de Medicamentos; Rui Pombal, da Comissão de Avaliação de Medicamentos e em representação da DGRM.

Sessão especial

O Futuro da Farmacovigilância Europeia. Peter Arlett destacou (com todos os seus prós e contras) as principais **metas** para o próprio sistema europeu: acesso a dados, desenvolvimento e atualização de orientações, acesso a medicamentos inovadores, efetividade das medidas de minimização do risco e fortalecimento do envolvimento de doentes e profissionais de saúde.

Participação de Portugal no PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Ana Sofia Martins traçou a forma como a participação do Infarmed no sistema europeu de Farmacovigilância tem sido constante, e cada vez mais significativa nos últimos anos, traduzindo-se não só na liderança e acompanhamento de vários procedimentos, mas também no envolvimento e participação em grupos europeus de suporte a atividades de farmacovigilância. O reconhecimento da participação e qualidade do trabalho de avaliação do Infarmed no sistema europeu é notório, sendo atualmente Portugal Relator no PRAC de 67 medicamentos e Co-relator de 44 medicamentos, distribuídos maioritariamente por quatro grandes áreas – Hepatite C, VIH, Sistema Nervoso Central e Oncologia.

A avaliação clínica no âmbito do PRAC. Para uma melhor compreensão do envolvimento de Portugal no sistema europeu de Farmacovigilância, Mário Miguel Rosa apresentou uma perspetiva clínica com **exemplos reais** de procedimentos discutidos no PRAC. Salientou a importância de, na sua avaliação, os **peritos clínicos levarem em conta** a patologia e a população para quem está indicado o medicamento, a eficácia e segurança daquele, a existência eventual de alternativas do arsenal terapêutico (medicamentoso ou não), os aspetos científicos da análise benefício-risco, as linhas de orientação e o histórico regulamentar eventualmente aplicáveis, bem como as medidas a considerar de gestão regulamentar de risco.

Perspetiva clínica da deteção de sinal de segurança no sistema europeu. Rui Pombal apresentou o **modelo Infarmed (DGRM) de gestão e avaliação clínica de sinais de segurança**, o qual assenta em **seis vertentes**: imputação de causalidade; otimização da qualidade e utilidade da informação clínica introduzida nas bases de dados nacionais e europeia; avaliação periódica sistemática de casos graves (de morte ou risco de vida); análise *ad-hoc* de *clusters* de casos que levantam suspeitas ou questões de segurança potenciais; consultoria clínica em tempo real à equipa multidisciplinar de gestão de sinal; avaliação regular dos ficheiros europeus de segurança eRMR (*electronic Reaction Monitoring Reports*), num sistema intensivo de *work sharing* no âmbito do qual Portugal é responsável por 38 substâncias.

O Simpósio incluiu uma sessão de comunicações em formato de **póster**, com uma grande diversidade temática e que foram objeto de visita e discussão individual com elementos da Comissão Científica do evento. Pode fazer a sua visita virtual **aqui**.

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no <u>Infomed</u>



Clique nas hiperligações para consultar

| DCI Medicamento | Público-alvo | Que materiais? Data de publicação <i>online</i> |
|--|--|--|
| Adalimumab Hulio | Médicos: reumatologistas, dermatologistas e gastrenterologistas, internistas, pediatras; diretores de serviço de oftalmologia dos centros que adquiram Hulio. | Guia para profissionais de saúde |
| | Doentes | Cartão de segurança — adultos Cartão de segurança — crianças 04/12/2018 |
| Artenimol + Piperaquina Eurartesim | Médicos: especialistas em doenças infeciosas e medicina tropical; médicos que fazem consulta do viajante. | <u>Guia informativo</u> <u>Lista de verificação antes da prescrição</u> 05/12/2018 |
| Eliglustato Cerdelga | Médicos: hematologia, medicina interna, neurologia e hepatologia (gastroenterologia). | Guia para o prescritor |
| | Doentes | <u>Cartão de alerta</u> 26/12/2018 |
| Leuprorrelina Eligard | Profissionais de saúde: de serviços de urologia, oncologia e medicina interna; serviços farmacêuticos em farmácia hospitalar e serviços de enfermagem. | Instruções de preparação <u>Vídeo de preparação</u> 27/12/2018 |
| Ponatinib Iclusig | Médicos: hemato-oncologistas e hematologistas. Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares e farmacêuticos hospitalares que trabalham na área da oncologia. Investigadores em ensaios clínicos com ponatinib. | Brochura do Profissional de Saúde 06/12/2018 |

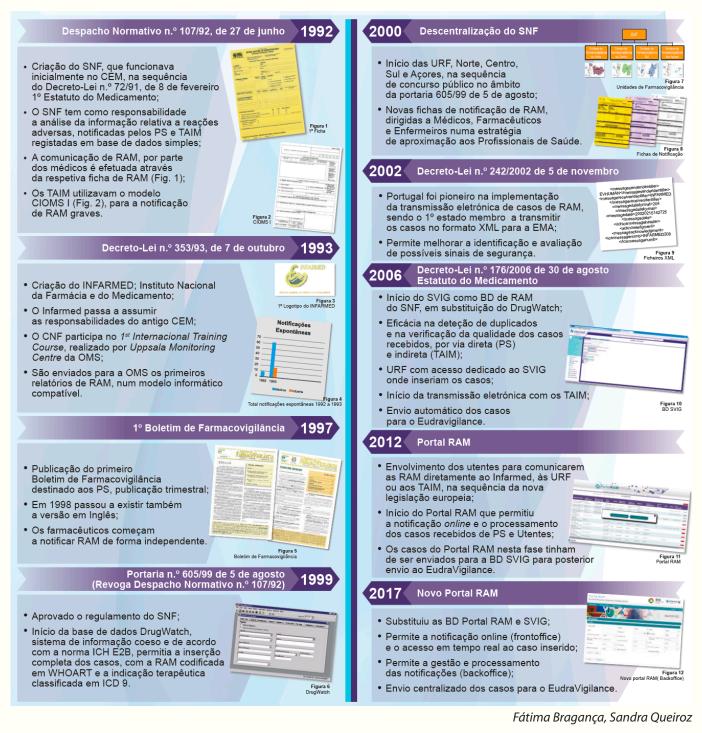
Medicamentos contendo VALPROATO



| Público-alvo | Materiais e comunicações Data de publicação <i>online</i> |
|--|--|
| Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, psiquiatria infantil e neuropediatria. | Guia do prescritor Formulário Anual de Reconhecimento de Risco |
| Doentes | Guia de informação Cartão: Contraceção e Gravidez 27/12/2018 |
| Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, psiquiatria infantil e neuropediatria. | Guia do prescritor |
| Doentes | Guia de informação 27/12/2018 |
| Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, pediatria e obstetrícia/ginecologia. Farmacêuticos Profissionais de saúde de centros de planeamento familiar (em centros de saúde, hospitais e maternidades) | Comunicação dirigida aos profissionais de saúde – Novas restrições de utilização; programa de prevenção da gravidez a implementar |
| | Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, psiquiatria infantil e neuropediatria. Doentes Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, psiquiatria infantil e neuropediatria. Doentes Médicos: neurologia, psiquiatria, medicina geral e familiar, pediatria e obstetrícia/ginecologia. Farmacêuticos Profissionais de saúde de centros de planeamento familiar |

Evolução do Sistema Nacional de Farmacovigilância marcos históricos e sistemas de Informação





O que significam?



AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** Marketing Authorisation

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês European Medicines Agency

FI Folheto Informativo – em inglês PIL Patient Information Leaflet

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** Adverse Drug Reaction

RCM Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SPC** ou **SmPC** Summary of Product Characteristics