

Seminário Farmacovigilância: Onde estamos e para onde vamos

03 e 04.10.2018

São Paulo-SP

Como temos feito detecção de sinais: experiências e desafios

Lara Rodrigues

Consultora de Farmacovigilância

Agenda



Introdução



Premissas



Como fazemos?



Desafios



Discussão

Introdução

Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009)

Capítulo 2 - Das funções e rotinas em Farmacovigilância

Art. 4º Os detentores de registro de medicamentos devem:

- IX. Manter procedimento que viabilize a identificação de sinais de segurança relacionados com seus produtos;

RDC 04/2009

Portaria CVS 05/2010



CP 551 e 552/ 2018

Introdução



- Estabelecimento do sistema de FVG
- Amadurecimento frente ao regulamento



- Crescente interação com o paciente (SAC, Programa de Suporte a Paciente, Mídias sociais etc)
- Big Data

Como interpretar toda essa informação?
Como tomar decisões?

Introdução

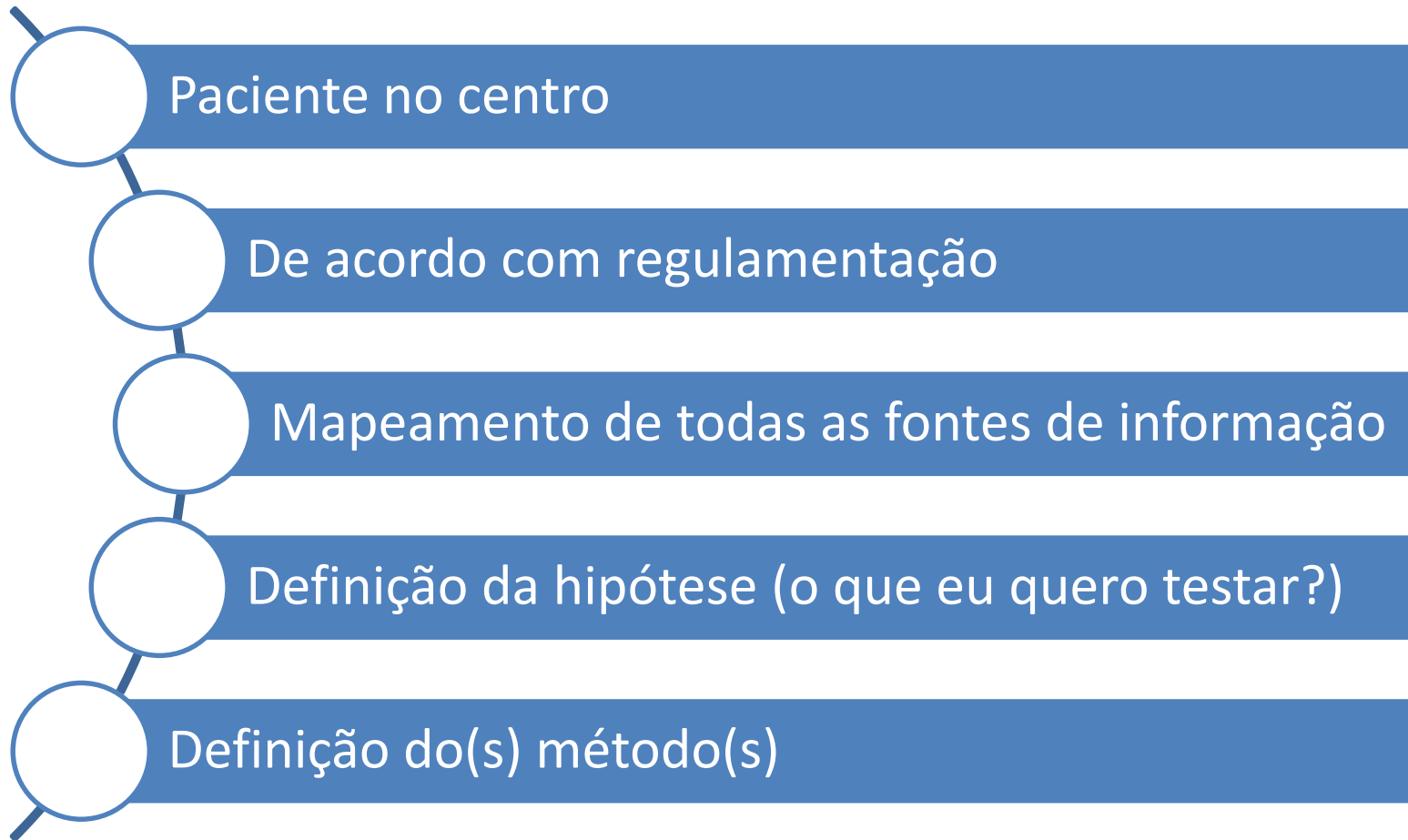
Objetivos da Farmacovigilância:

- Avaliar benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos
- Detectar problemas e comunicar apropriadamente
- Fomentar o uso seguro e racional dos medicamentos
- Zelar pelo cuidado e segurança dos pacientes
- Promover a saúde pública

(OPAS, 2011)



Premissas

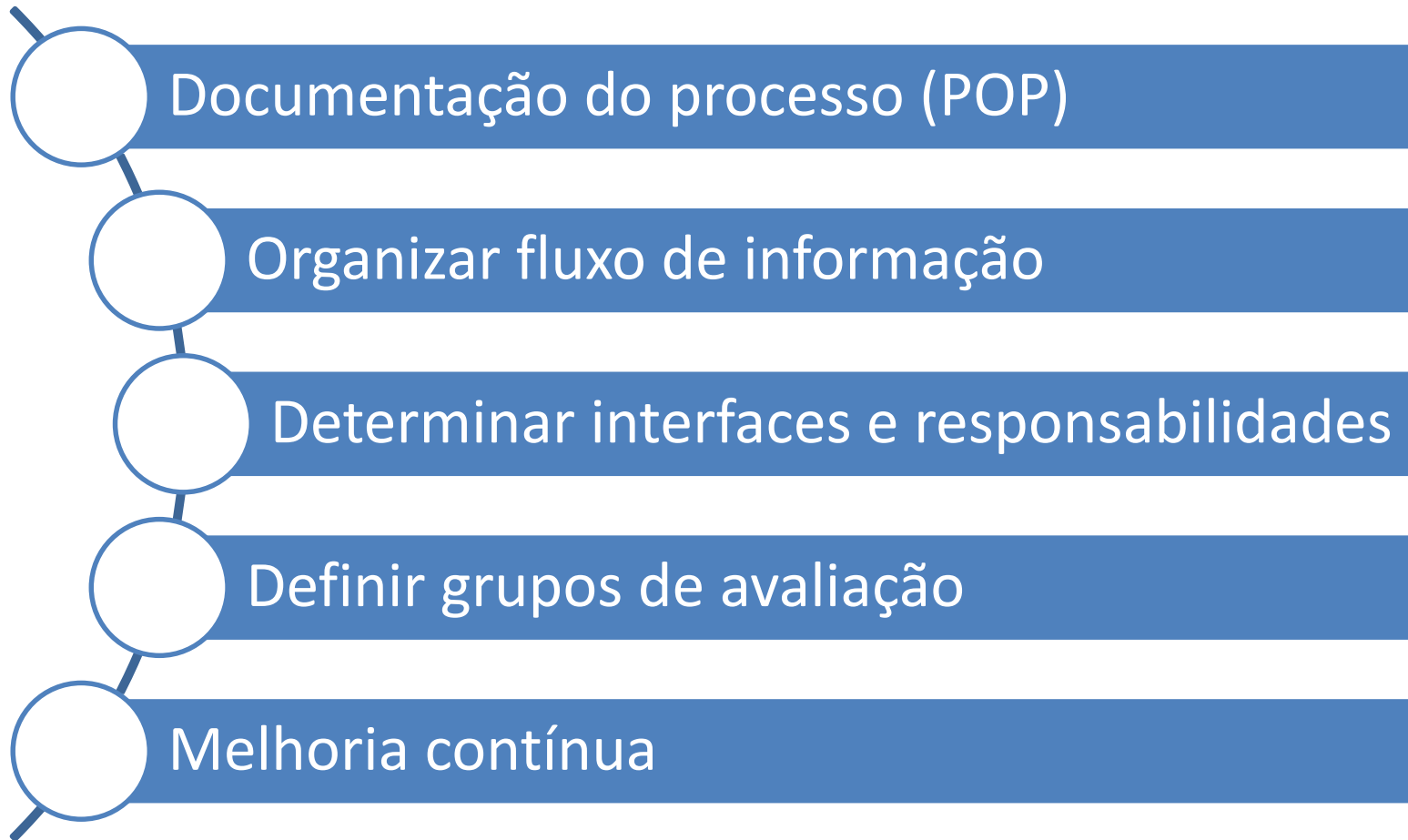


Premissas

Signal: information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action.

CIOMS VIII, 2010

Premissas



Como fazemos?

Global: codificação, avaliação e revisão médica



Afiliada: recebimento, inserção no banco de dados, follow up

Detecção de Sinais IPs

Pharmacovigilance Working Group (PVWG)

- Risk Management Physician
- Medical Affairs
- Epidemiology
- Statistician
- Regulatory Affairs

NIPs

PVWG

- Responsável de Farmacovigilância
- Diretor Médico
- Medical Affairs
- Regulatory Affairs

Como fazemos?

- **Planejamento**

Plano de monitoramento por produto, revisado anualmente;

Define ações padronizadas e ações adicionais de monitoramento



Como fazemos?

- Planejamento

Atividade	Desenvolvimento clínico em andamento: Sim		Desenvolvimento clínico em andamento: Não			
	Em comercialização	Ainda não comercializado	Até 2 anos de pós-mercado	Entre 2 e 5 anos de pós-mercado	5 anos ou mais de pós-mercado	Não é mais comercializado
ICSR fatal	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	-
ICSR grave	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	-
ICSR DME	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	Semanal	-
ICSR não-grave	Mensal	Mensal	Mensal	Mensal	Mensal	-
EAs por lote	Trimestral	-	Trimestral	Trimestral	Trimestral	-
Erros de medicação	Trimestral	Trimestral	Trimestral	Trimestral	Trimestral	-

Como fazemos?

- Planejamento

Atividade	Desenvolvimento clínico em andamento: Sim		Desenvolvimento clínico em andamento: Não			
	Em comercialização	Ainda não comercializado	Até 2 anos de pós-mercado	Entre 2 e 5 anos de pós-mercado	5 anos ou mais de pós-mercado	Não é mais comercializado
EudraVigilance	Semestral	-	Semestral	Semestral	Semestral	-
EA de estudos clínicos	Trimestral	Trimestral	-	-	-	-
SUSAR	Semestral	Semestral	-	-	-	-
Disproporcionalidade	Mensal	-	Mensal	Mensal	Mensal	-
Literatura	Mensal	Mensal	Mensal	Mensal	Semestral	Anual
Bula referência	Trimestral	Trimestral	Trimestral	Semestral	Anual	Anual

Como fazemos?

Pharmacovigilance Working Group (PVWG)

Benefit-Risk Committee

Detecção

Validação e priorização –
Coleta e avaliação de dados

Análise do sinal –
Confirmação e
tomada de ação

Observação de
segurança

Sinal em andamento

Sinal

Sinal
Validado

Sinal
confirmado

Observação de
segurança
rejeitada

Sinal
Rejeitado

Sinal não
confirmado

Sinal concluído

Sinal concluído

Como fazemos?

- **Detecção**

- Observação se segurança (sinal potencial) pode ser detectado:
 - durante o monitoramento de acordo com o plano;
 - durante qualquer outra revisão de informações relacionadas a segurança (ex. dados de qualidade do produto, não-clínicos, clínicos ou de pós-comercialização).
- Para todas as fontes de observações de segurança, deve ser feita uma avaliação clínica por especialista.

Como fazemos?

- Detecção

Analise de ICSRs

Dispropor-
cionalidade



Como fazemos?

Análise de ICSRs

▪ Detecção

○ Ao avaliar casos individuais:

- verificar se as informações estão completas, se são consistentes (ex. existência de dados que confirmem o diagnóstico reportado?)
- verificar se há associação temporal, ausência de fatores de confusão, causalidade pelo relator, evidência de dose-resposta

CIOMS VIII, 2010

*Designated Medical Events (DME)

Lista de PTs MedDRA definida pelo EMA que contempla termos médicos cuja causa está frequentemente associada a medicamentos (classe farmacológica ou terapêutica)

Ex. Acute kidney injury, Agranulocytosis, Anaphylactic reaction, Drug-induced liver injury, Rhabdomyolysis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-manage>

Como fazemos?

Dispropor-
cionalidade

- **Detecção**

- **Disproporcionalidade:**

- Ferramenta estatística para priorização de análise de possíveis sinais (par medicamento-evento, M-E)
- Requer codificação dos eventos e dos medicamentos para análise por software específico
- Razão entre proporções com base nos relatos para determinado par M-E versus. universo de relatos que compõe o banco de dados
- Confere objetividade (minimiza desvios interpessoais)
- Signal of Disproportionate Reporting (SDR) não implica necessariamente em um sinal
- Requer avaliação clínica de especialista

Como fazemos?

Dispropor-
cionalidade

- **Detecção**

- **Disproporcionalidade:**

- Exemplos:

- Proportional Reporting Ratio (PRR)

- Reporting Odds Ratio (ROR)

- Information Component (IC)

- Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM)

- Performance: sensibilidade, precisão e tempo para detecção

- EudraVigilance – PROTECT: escolha do método deve ser baseada nos recursos e expertise necessários para sua execução, capacidade de comunicar resultados a não-estatísticos (conveniência)

Screening for adverse reactions in EudraVigilance (2016)

Como fazemos?

Dispropor-
cionalidade

- **Detecção**

- **Disproporcionalidade: EBG**

Intervalo de confiança 90%
 $P < 0,05$

*Limiar estatístico ≥ 2

*Nº de casos

SDR – nº de casos para um par M-E é significativamente maior que o limiar previsto para o seu banco de dados

Para um evento individual, é observado uma frequência de ocorrência inesperada quando comparada a um valor previsto derivado da representação de ambos evento e medicamento no banco de dados.

Como fazemos?

▪ Identificação

PVWG avalia a informação disponível e **decide se, de fato, é um sinal** conforme os seguintes critérios:

- Qualidade da informação e credibilidade da fonte de informação (relação temporal, causalidade pelo relator)
- Grau de inconsistência com o perfil de segurança conhecido (severidade, frequência e especificidade)
- Força de evidência a partir dos dados disponíveis e das considerações médico-científicas (ex. nº de casos, magnitude da disproporcionalidade, “re-challenge/ dechallenge” positivo, plausibilidade biológica, ausência de causas alternativas)

CIOMS VIII, 2010

Observações de segurança ou sinais rejeitados podem ser mantidos sob monitoramento
Re-avaliação dentro de, pelo menos, 6 meses.

Como fazemos?

▪ Priorização

Sinal que, se confirmado, pode ter impacto no perfil benefício-risco do medicamento ou implicações na saúde pública:

- gravidade, intensidade e desfecho do evento
- previsibilidade e capacidade de prevenção
- vulnerabilidade da população-alvo
- extensão de uso
- terapias alternativas



Como fazemos?

▪ Validação

Avaliação de todas as informações disponíveis sobre um sinal identificado a fim de verificar se a documentação existente contém **evidência suficiente** para demonstrar uma possível nova associação causal ou novo aspecto de associação conhecida.

Elementos a serem considerados:

- Dados cumulativos do banco de dados global
- Estudos com animais e estudos clínicos
- Epidemiologia do evento e da população tratada
- Informação de segurança de bancos de dados externos
- Informação de bula de medicamentos referência e da mesma classe
- Estimativa da exposição



CIOMS VIII, 2010

Como fazemos?

- Confirmação e tomada de ação



Como fazemos?

- Comunicação

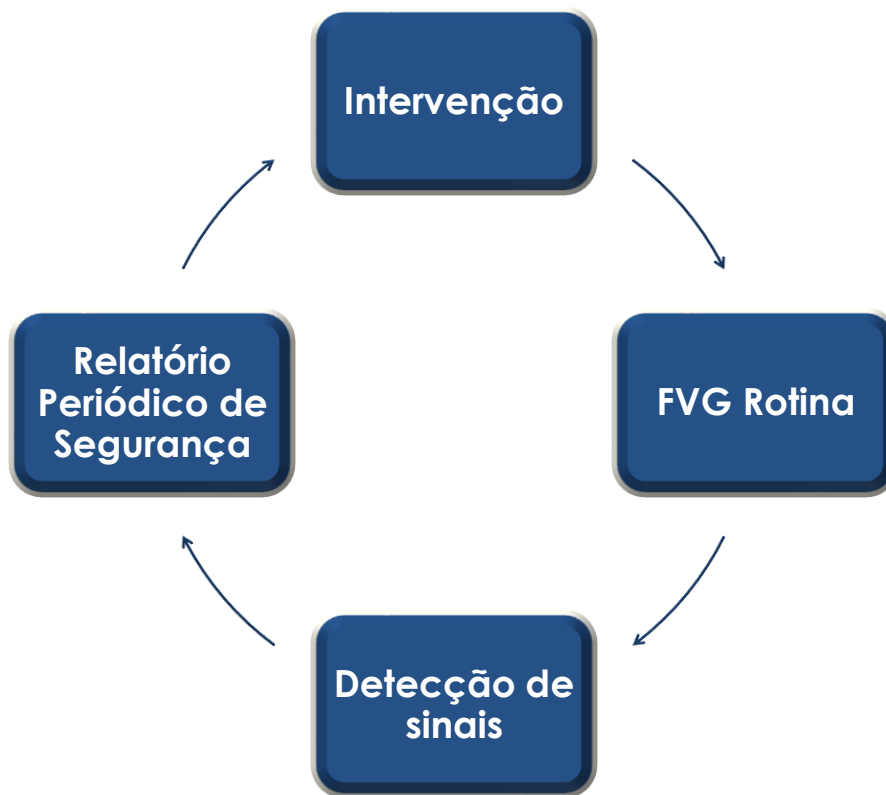


Notificação às
autoridades
sanitárias

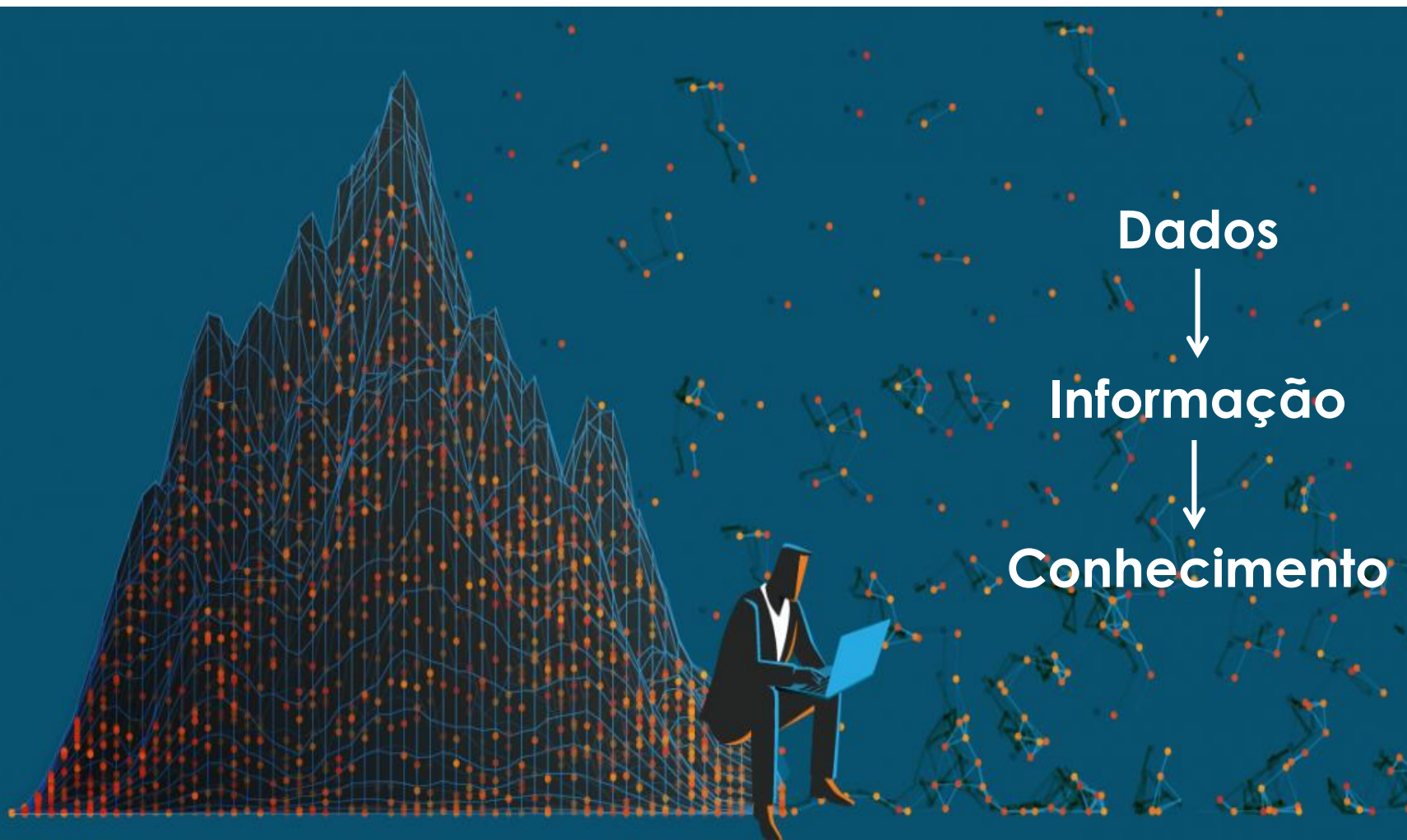
Cartas aos
profissionais de
saúde

PBRER

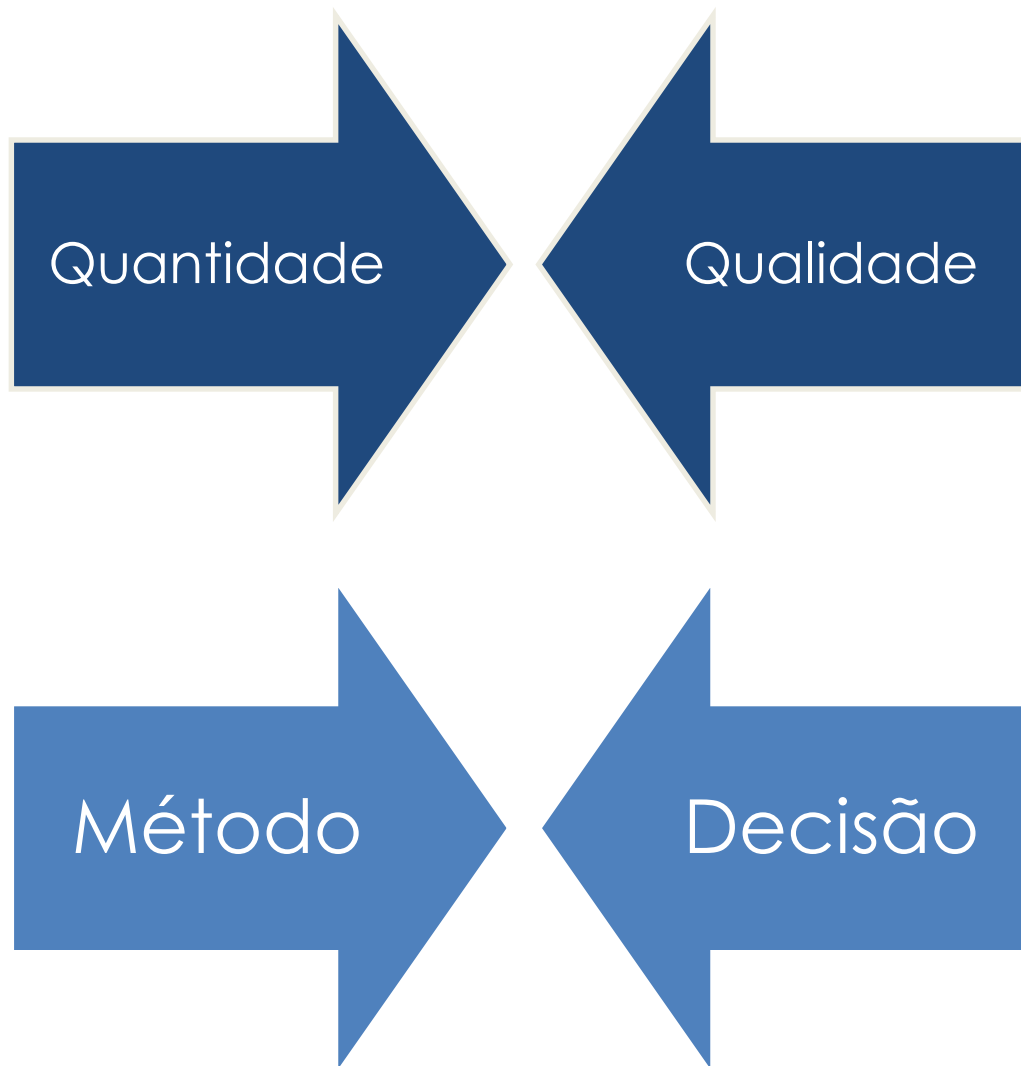
Como fazemos?



Desafios



Desafios



Discussão

- Foco no paciente
- Capacitação e recursos
- Inteligência artificial
- Campanhas de conscientização para o fortalecimento da Farmacovigilância



Obrigada

lara.rodrigues@boehringer-ingenelheim.com