

COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

CANDIDATURA AO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS REGULAMENTARES



**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE MEDIDAS DE
MINIMIZAÇÃO DE RISCO DE MEDICAMENTOS
ATRAVÉS DA ANÁLISE DE ESTUDOS DE
SEGURANÇA PÓS-AUTORIZAÇÃO**

RICARDO BARCA RAMOS

Carteira Profissional 20586

Membro C-3733 | 2024

Dedicatória

Os agradecimentos expressam a gratidão pelo apoio e incentivo de todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho.

Dedico este trabalho a todos os colegas que me influenciaram ao longo da minha vida profissional, aos que me ajudaram, aos que me desafiaram e a todos aqueles com quem tanto aprendi, e que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus amigos e a todos aqueles que, de alguma forma, foram importantes ao longo do meu percurso.

Por fim, agradeço e dedico este trabalho à minha família, em particular ao meu irmão e aos meus pais, pela referência e exemplo que são e por serem os pilares da minha formação enquanto pessoa.

Trabalho realizado por Ricardo Barca Ramos (C.P. 20586) no âmbito da candidatura ao título de especialista em Assuntos Regulamentares – Colégio de Especialidade de Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos

Resumo

Um plano de gestão do risco (PGR) tem como objetivo documentar o sistema de gestão de risco considerado necessário para identificar, caracterizar e minimizar os riscos importantes de um medicamento, contendo a identificação ou caracterização do perfil de segurança do medicamento, o planeamento de atividades de farmacovigilância para caracterizar e quantificar riscos clinicamente relevantes e o planeamento e a implementação de medidas de minimização dos riscos, incluindo a avaliação da eficácia destas atividades.

As medidas de minimização de risco (MMR) são intervenções destinadas a prevenir ou reduzir a ocorrência de reações adversas associadas à exposição a um medicamento, ou a reduzir a sua gravidade ou o seu impacto no doente caso ocorram reações adversas. O planeamento e implementação de medidas de minimização de risco e a avaliação da sua eficácia são elementos chave na gestão dos riscos. Assim, as medidas de minimização de risco visam otimizar a relação benefício-risco e a utilização segura e eficaz de um medicamento a longo do seu ciclo de vida.

Esta revisão fornece uma visão geral qualitativa de onze estudos que avaliam a eficácia das MMR utilizando o registo de estudos de segurança pós-autorização da União Europeia (UE), tendo como objetivo resumir os resultados dos estudos de efetividade de minimização de risco de medicamentos na Europa, em particular os estudos em que Portugal participou, e apresentar uma visão geral das medidas de minimização de risco e da sua eficácia. Os estudos incluídos avaliaram medidas de rotina e/ou medidas adicionais de minimização de risco, avaliando para tal a eficácia destas medidas através de indicadores de processo e/ou de resultado.

As medidas adicionais ou de rotina para minimização de riscos identificadas para mitigar os riscos dos medicamentos estão bem documentadas e a variabilidade é pequena em relação aos diferentes medicamentos. O que difere em cada caso e que pode impactar a eficácia destas medidas, é a seleção correta da população-alvo a quem se destinam as medidas de minimização de risco e o desenho do estudo de segurança pós-autorização.

Continuam a existir algumas limitações no desenho dos estudos, pelo que a realização destes estudos poderá beneficiar de uma orientação mais detalhada, do uso de definições comuns e da uniformização e harmonização dos estudos entre si, o que poderá facilitar a avaliação, interpretação e comparação de resultados entre estudos.

Embora estejam a aumentar gradualmente, os estudos que avaliam a eficácia de MMR dos medicamentos ainda são limitados e realizados de forma pontual, em vez de serem uma atividade contínua ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, o que seria importante para garantir que as MMR continuam a ser efetivas ao longo do tempo. Assim, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da implementação de MMR, tanto de medidas de rotina como de medidas adicionais, sendo também necessário que os seus resultados sejam avaliados e comunicados adequadamente para identificar áreas de melhoria e ações a implementar para que se garanta a minimização dos riscos com vista à otimização da utilização segura dos medicamentos.

Em Portugal existe ainda pouca informação disponível sobre os fatores associados à eficácia das medidas de minimização dos riscos. O resultado desta revisão, juntamente com as revisões sistemáticas feitas a este respeito, pretende servir de suporte para identificar tendências e áreas de melhoria nas quais trabalhar no futuro.

Palavras-chave: gestão de risco, minimização de risco, efetividade, benefício-risco, farmacovigilância

Abstract

A risk management plan (RMP) aims to document the risk management system considered necessary to identify, characterize and minimize the important risks of a medicine, containing the identification and characterization of the safety profile of the medicines, planning pharmacovigilance activities to characterize and quantify clinically relevant risks and the planning and implementation of risk minimization measures, including the assessment of the effectiveness of these activities.

Risk minimisation measures (RMM) are interventions intended to prevent or reduce the occurrence of adverse reactions associated with the exposure to a medicine, or to reduce their severity or impact on the patient should adverse reactions occur. Planning and implementing risk minimisation measures and assessing their effectiveness are key elements of risk management. Thus, risk minimization measures aim to optimize the benefit-risk balance and the safe and effective use of a medicine throughout its lifecycle.

This review provides a general qualitative overview of 11 studies that evaluate the effectiveness of RMM using the post-authorization safety study registry of the European Union (EU), aiming to summarize the results of studies on the effectiveness of risk minimization of medicines in Europe, in particular the studies in which Portugal participated, and present an overview of the risk minimization measures and their effectiveness. The included studies evaluated routine measures and/or additional risk minimization measures, evaluating the effectiveness of these measures through process and/or result indicators.

Additional or routine risk minimisation measures identified to mitigate medicines risks are well documented and variability is small across different medicines. What differs in each case and can impact the effectiveness of these measures is the correct selection of the target population for whom the risk minimization measures are intended and the design of the post-authorization safety study.

There are still some limitations in the design of the studies, so the conduction of these studies may benefit from a more detailed guidance, the use of common definitions and the standardization and harmonization of studies among themselves, which may facilitate the evaluation, interpretation and comparison of results between studies.

Although gradually increasing, studies evaluating the RMM effectiveness of medicines are still limited and conducted on a one-off basis rather than as an ongoing activity throughout the medicine's entire lifecycle, which would be important to ensure that RMM continue to be effective over time. Thus, more studies are needed to evaluate the effectiveness of RMM implementation, both routine and additional measures, and its results also need to be evaluated and communicated appropriately to identify areas for improvement and actions to implement to ensure the risk minimisation in order to optimize the safe use of medicines.

In Portugal, there is still few information available on the factors associated with the effectiveness of risk minimisation measures. The result of this review, together with the systematic reviews conducted in this regard, is intended to serve as support to identify trends and areas for improvement to work on in the future.

Keywords: risk management, risk minimisation, effectiveness, benefit-risk, pharmacovigilance

Índice

1. Introdução	8
2. Métodos	10
3. Resultados	13
3.1 Estudos como condição de manutenção da AIM (Categoria 1).....	14
3.2 Estudos pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco (Categoria 3)	28
3.3 Avaliação da eficácia	51
4. Discussão	52
5. Conclusão	57
6. Bibliografia	58
7. Anexos	62

Lista de Anexos

Anexo I - Aplicação dos filtros na base de dados do registo de estudos de segurança pós-autorização da UE (<i>'Catalogue of RWD studies'</i>).....	62
Anexo II - Processo de seleção e número final de estudos incluídos na revisão.....	64

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

CE: Comissão Europeia

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité de Medicamentos de Uso Humano)

DHPC: *Direct Healthcare Professional Communications* (Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde)

DMO: Densidade Mineral Óssea

DUS: *Drug Utilisation Study* (Estudo de Utilização de Medicamento)

EAs: Eventos Adversos

EHCI: *Euro Health Consumer Index*

EM: Esclerose Múltipla

EMA: *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

EMD: Edema Macular Diabético

EPS: Sintomas Extrapiramidais

ESPGHAN: Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica

EU: *European Union* (União Europeia)

FI: Folheto Informativo

GVP: *Good Pharmacovigilance practices* (Boas Práticas de Farmacovigilância)

GPs: General Practitioners (Medicina Geral e Familiar)

INFARMED, I.P.: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IR: *Immediate-Release* (Libertação Imediata)

IRISS: *Intravitreal Implant in Applicator* (Implante Intravítreo em Aplicador)

ME: Materiais Educacionais

MHRA: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency from UK* (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido)

MMR: Medida de Minimização de Risco

MMRa: Medida Adicional de Minimização de Risco

MMRr: Medida de Rotina de Minimização de Risco

PASS: *Post-Authorisation Safety Studies* (Estudos de Segurança Pós-Autorização)

PGR: Plano de Gestão do Risco

PIO: Pressão Intraocular

PPG: Plano de Prevenção da Gravidez

PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância)

PREM: *Patient-Reported Experience Measures* (Medidas de Experiência Reportada pelos Doentes)

PROM: *Patient-Reported Outcome Measures* (Medidas de *Outcomes* Reportados pelos Doentes)

PS: Profissionais de Saúde

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RCR: *Retrospective Chart Review*

RIMES-SE: *Reporting Recommendations Intended for Pharmaceutical Risk Minimization Evaluation Studies - Standards for Reporting of Implementation Studies Extension*

RMM: *Risk minimisation measures*

RMP: *Risk Management Plan* (Plano de Gestão do Risco)

RPS: Relatório Periódico de Segurança (*Periodic Safety Update Report - PSUR*)

TCC: Tiocolquicosido

TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarato

TEs: Tromboembólicos

TMA: Microangiopatia trombótica

TMZ: Trimetazidina

UE: União Europeia

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

Um medicamento é autorizado com base no facto de, na(s) indicação(ões) especificada(s), no momento da autorização, a relação benefício-risco ser considerada positiva para a população-alvo. Geralmente, um medicamento está associado a reações adversas e estas variam em termos de gravidade, probabilidade de ocorrência, efeito em doentes individuais e impacto na saúde pública. Contudo, nem todas as reações adversas e riscos são identificados no momento em que é concedida a autorização de introdução no mercado e alguns só são descobertos e caracterizados na fase pós-autorização¹.

Assim, o objetivo de um plano de gestão do risco (PGR) é documentar o sistema de gestão de risco considerado necessário para identificar, caracterizar e minimizar os riscos importantes de um medicamento. Para isso, um PGR contém: a identificação ou caracterização do perfil de segurança do medicamento, com ênfase nos riscos importantes identificados e potenciais importantes e nas informações em falta, e também nas questões de segurança que necessitam de ser geridas proativamente ou mais estudadas (a «especificação de segurança»); o planeamento de atividades de farmacovigilância para caracterizar e quantificar riscos clinicamente relevantes e para identificar novas reações adversas (o «plano de farmacovigilância»); o planeamento e a implementação de medidas de minimização dos riscos, incluindo a avaliação da eficácia destas atividades (o «plano de minimização dos riscos»)¹. Este trabalho incide na avaliação da eficácia da implementação de medidas de minimização dos riscos.

As medidas de minimização de risco (MMR) são intervenções destinadas a prevenir ou reduzir a ocorrência de reações adversas associadas à exposição a um medicamento, ou a reduzir a sua gravidade ou o seu impacto no doente caso ocorram reações adversas. O planeamento e implementação de medidas de minimização de risco e a avaliação da sua eficácia são elementos chave na gestão dos riscos².

As medidas de minimização de risco visam otimizar a utilização segura e eficaz de um medicamento a longo do seu ciclo de vida. A relação benefício-risco de um medicamento pode ser melhorada reduzindo o número de reações adversas ou otimizando os benefícios, através da seleção e/ou exclusão seletiva de doentes e da gestão do tratamento (por exemplo, regime posológico específico, exames relevantes, seguimento do doente). Assim, as medidas de minimização de risco devem, portanto, orientar a utilização ótima de um medicamento na prática clínica com o objetivo de suportar a utilização correta do medicamento, na dose e no momento certos, ao doente adequado e com a informação e monitorização adequadas².

Em linha com as diretrizes regulamentares^{1,3}, o plano de gestão de risco de um medicamento resume o conhecimento sobre o perfil de segurança de um medicamento autorizado ao longo do seu ciclo de vida, incluindo qualquer estudo planeado para este fim (como por exemplo, estudos de segurança), e qualquer medida introduzida para minimizar o risco terapêutico associado à sua utilização.

As principais organizações diretamente envolvidas no planeamento da gestão de riscos dos medicamentos são os requerentes/titulares das autorizações de introdução no mercado e as autoridades competentes que regulam os medicamentos. O requerente/titular da autorização de introdução no mercado é responsável por ter em vigor um sistema de gestão de risco apropriado e garantir que o conhecimento e a compreensão sobre o perfil de segurança do medicamento, após a sua utilização na prática clínica, sejam revistos criticamente. O titular da autorização de introdução no mercado deve monitorizar os dados de farmacovigilância para determinar se existem novos riscos, se os riscos mudaram ou se existem alterações na relação benefício-risco dos medicamentos, e atualizar o sistema de gestão de risco e o PGR em conformidade. A revisão crítica do perfil de segurança do medicamento é uma atividade contínua e está refletida nos dados submetidos em Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), onde uma submissão de PGR pode ou não ser justificada¹.

A necessidade de continuar atividades adicionais de minimização de risco pode mudar, à medida que as recomendações de medidas clínicas específicas para abordar o risco se tornem parte da prática de rotina, como a inclusão em protocolos de tratamento padrão na UE, ou em resposta às conclusões da avaliação de eficácia da minimização do risco (por exemplo, podem ter de ser substituídas por atividades mais eficazes). Poderá ser necessário manter algumas atividades de minimização de riscos durante todo o ciclo de vida do medicamento (por exemplo, programas de prevenção da gravidez)¹.

As atividades de rotina de farmacovigilância são o conjunto primário/mínimo de atividades exigidas para todos os medicamentos de acordo com as obrigações estabelecidas. A deteção de sinal, que faz parte deste tipo de atividades, é um elemento importante na identificação de novos riscos para todos os produtos. Já as atividades adicionais de farmacovigilância presentes no PGR (estudos de categoria 3) podem ser estudos não clínicos, ensaios clínicos ou estudos não intervencionais necessários para investigar uma questão de segurança de um medicamento. Estes estudos estão listados no plano de farmacovigilância do Plano de Gestão de Risco (PGR) e destinam-se a identificar e caracterizar riscos ou a avaliar a eficácia das atividades de minimização de riscos¹.

As medidas de minimização de risco incluem medidas de rotina (MMRr) aplicáveis a todos os medicamentos autorizados, como por exemplo, o resumo das características do medicamento (RCM), o folheto informativo (FI), a cartonagem, a dimensão ou o número de unidades disponibilizadas por embalagem e o estatuto legal do medicamento, e medidas adicionais de minimização de risco (MMRa), de onde se destacam os materiais educacionais (ME) e as Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde (*DHPC – Direct Healthcare Professional Communications*). Estas últimas são implementadas como complemento quando as medidas de rotina são consideradas insuficientes para a utilização segura e eficaz de um medicamento^{2,3,4}.

O Relatório Periódico de Segurança (RPS) deverá conter os resultados das avaliações da eficácia das atividades de minimização de riscos relevantes para a avaliação do benefício-risco⁵.

As principais áreas de intervenção das MMRa estão relacionadas com a caracterização de doentes, a identificação precoce de sinais e sintomas de reações adversas identificadas ou potenciais, e os procedimentos corretos de administração de um medicamento. Em Portugal, a implementação de MMRa é da responsabilidade do Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), após a concordância prévia com o INFARMED, I.P.^{6,7}

Assim, um elemento chave na gestão dos riscos é o planeamento e implementação de medidas de minimização de risco e a avaliação da sua eficácia por indicadores de processo e/ou de resultado.

De acordo com o módulo XVI das Boas Práticas de Farmacovigilância², para avaliar a eficácia das medidas adicionais de minimização de risco devem considerar-se duas categorias de indicadores: indicadores de processo e indicadores de resultado. Os indicadores de processo são necessários para reunir evidência de que as etapas de implementação das medidas adicionais de minimização de risco foram bem sucedidas. Estes indicadores de processo devem fornecer informações sobre até que ponto o programa foi executado conforme planeado e se o impacto pretendido no comportamento foi observado, enquanto que os indicadores de resultados fornecem uma medida geral do nível de controlo do risco que foi alcançada com quaisquer medidas de minimização de risco em vigor. Por exemplo, quando o objetivo de uma intervenção é reduzir a frequência e/ou gravidade de uma reação adversa, a medida final do sucesso estará ligada a este objetivo².

O objetivo desta revisão é resumir os resultados dos estudos de efetividade de minimização de risco de medicamentos na Europa presentes no registo de estudos de segurança pós-autorização da UE, em particular os estudos em que Portugal participou, e apresentar uma visão geral das medidas de minimização de risco e da sua eficácia.

O resultado desta revisão, juntamente com as revisões sistemáticas feitas a este respeito, poderá servir de suporte para identificar tendências e áreas de melhoria nas quais trabalhar no futuro.

2. Métodos

Todos os estudos não intervencionais que avaliam a eficácia das MMR devem ser registados a *priori* na base de dados Europeia (*Catalogue of RWD studies*). Assim, todos os estudos de segurança pós-autorização (PASS) não intervencionais são sujeitos a requisitos de apresentação de relatórios dos estudos, notificação de reações/eventos adversos e dados relevantes para a relação benefício-risco do medicamento estudado e devem ser comunicados pela organização responsável pelo estudo, em linha com os requisitos do Módulo VIII das GVP⁸.

Deste modo, neste trabalho de investigação foi realizada uma revisão qualitativa dos estudos de segurança pós-autorização (PASS) de efetividade das medidas de minimização de riscos associadas a medicamentos, utilizando a base de dados Europeia *HMA-EMA Catalogue of real-world data (RWD) studies*, designado '*Catalogue of RWD studies*', e que substitui a anterior plataforma eletrónica 'EU PAS Register[®]' desde fevereiro de 2024⁹.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA na sigla em inglês) e a Autoridade Europeia para Medicamentos (HMA na sigla em inglês) lançaram dois novos catálogos eletrónicos sobre fontes de dados do mundo real e estudos para apoiar reguladores, investigadores e empresas a identificar e usar esses dados aquando da análise do uso, segurança e eficácia de medicamentos. Assim, o '*Catalogue of RWD sources*' substitui a Base de Dados de Recursos ENCePP, disponibilizando um repositório centralizado para fontes de dados do mundo real (RWD) e o '*Catalogue of RWD studies*' substitui o Registo EU PAS, introduzindo várias melhorias para o utilizador.

Os estudos de segurança pós-autorização (PASS) são estudos que se destinam a identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança, a confirmar o perfil de segurança de um medicamento autorizado ou a medir a efetividade das atividades de minimização do risco⁸.

Mais concretamente, os objetivos destes estudos são: Identificar, caracterizar ou quantificar um risco identificado ou potencial; Avaliar os riscos do medicamento quando usado em populações com informação de segurança limitada ou em falta (ex.: grávidas, doentes com insuficiência renal ou hepática, grupos etários específicos); Avaliar os riscos do medicamento a longo prazo; Fornecer evidências sobre a ausência de um risco; Avaliar padrões de utilização do medicamento para aumentar o conhecimento sobre a sua segurança (ex.: indicações, dosagem, medicação concomitante, erros de medicação); Confirmar o perfil de segurança do medicamento; E medir a efetividade de atividades de minimização do risco⁸.

Este trabalho tem como foco a avaliação da efetividade de atividades de minimização do risco através da análise de estudos de segurança pós-autorização disponíveis na base de dados '*Catalogue of RWD studies*' que incluam Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise.

O objetivo da informação nos PASS é avaliar a segurança e a relação benefício-risco dos medicamentos e suportar as decisões regulamentares relativas às respetivas autorizações de introdução no mercado (AIM). Os PASS podem ser: Mandatórios, quando são impostos pelas Autoridades Competentes dos Estados Membros ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), ou voluntários, quando são conduzidos por iniciativa dos titulares de AIM; Intervencionais (Ensaios Clínicos) ou Não Intervencionais (observacionais)⁸.

Finalmente, estes estudos podem ser: impostos na avaliação inicial do pedido de AIM, como condição para a sua concessão, ou já na fase de pós AIM, como condição de manutenção da AIM, caso existam dúvidas quanto aos riscos do medicamento (Categoria 1); decorrentes de obrigações específicas no âmbito da AIM sob circunstâncias excecionais (Categoria 2); pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos do medicamento ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco (Categoria 3); ou promovidos ou realizados voluntariamente, por iniciativa do titular de AIM^{1,8}.

O *'Catalogue of RWD studies'* é um recurso importante para identificar estudos pós-autorização que avaliam a eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas na Europa e nos quais estão disponíveis informações relevantes, como protocolos e relatórios dos estudos. Foi realizada uma pesquisa por estudos pós-autorização cuja última atualização no referido registo tenha sido realizada nos últimos 10 anos. Foi também considerado como filtro que o estudo incluísse Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise.

A amostra contém todos os estudos de segurança pós-autorização que fazem parte do plano europeu de gestão de riscos em qualquer uma das três categorias pelas quais pode ser filtrado no Registo de Estudos PASS (*'Catalogue of RWD studies'*): Categoria 1 (*'EU RMP category 1: imposed as condition of marketing authorisation'*); Categoria 2 (*'EU RMP category 2: specific obligation of marketing authorisation'*); Categoria 3 (*'EU RMP category 3: required'*), e que incluam Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise (*'Country in which study is conducted: Portugal'*).

A exemplificação da aplicação dos filtros na base de dados do registo de estudos de segurança pós-autorização da UE (*'Catalogue of RWD studies'*) encontra-se disponível na secção '7. Anexos'.

Os títulos de todos os resultados foram analisados para identificar aqueles que avaliaram a eficácia das medidas de minimização de risco utilizando palavras-chave em inglês como *"minimisation/minimization", "survey," "effectiveness", "drug utilization/ drug utilisation", "behaviour", "knowledge", "materials", "physician", "evaluation", "checklist" "risk minimisation measures", "additional risk minimisation measures", "educational materials", "patient alert cards"*.

Após a análise supramencionada, considerou-se os estudos que se encontravam concluídos (*'Status: Finalised'*), pois atendiam a todos os critérios de seleção e tinham resultados disponíveis para análise, e que tivessem sido atualizados nos últimos 10 anos, tendo a referida amostra gerado resultados de estudos inicialmente publicados e/ou atualizados entre março de 2014 e julho de 2024.

Os estudos foram posteriormente analisados usando informações disponíveis no registo. Para extrair as informações utilizou-se o relatório final dos estudos publicados no próprio registo e na ausência do relatório utilizou-se o *executive summary*, o protocolo ou qualquer informação disponível na plataforma de cada estudo, tal como a referência ou hiperligação para a publicação do estudo disponível.

A metodologia utilizada para a realização deste trabalho baseou-se num artigo publicado em 2018, *«A review of studies evaluating the effectiveness of risk minimisation measures in Europe using the European Union electronic Register of Post-Authorization Studies»*¹⁰, uma revisão que teve como objetivo resumir as características dos estudos de eficácia de minimização de riscos (MMR) na Europa, fornecendo uma visão geral das MMR e da sua eficácia. Esta foi uma revisão qualitativa de estudos de eficácia de MMR no Registo Eletrónico de Estudos Pós-Autorização da União Europeia, em que os dados extraídos incluíram desenho do estudo, população, tamanho da amostra, fontes de dados, informações sobre medicamentos, MMR, período do estudo, indicadores e a sua eficácia reportada através de indicadores de processo e de resultado, fornecendo evidências para apoiar o desenvolvimento de orientações futuras sobre a eficácia de MMR.

Deste modo, este trabalho pretende aplicar a mesma metodologia, realizando uma revisão qualitativa dos estudos de efetividade das medidas de minimização de riscos associadas a medicamentos, tendo como foco a avaliação da efetividade de atividades de minimização do risco através da análise de estudos de segurança pós-autorização disponíveis na base de dados *'Catalogue of RWD studies'*, e que incluam Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise.

Assim, a **Tabela 1**, seguinte, resume as variáveis extraídas dos estudos incluídos e as suas definições correspondentes.

Tabela 1: Variáveis extraídas de estudos que avaliam a efetividade das MMR na Europa e que incluíram Portugal no estudo

Variável	Descrição
Tipo de estudo	Estudos de segurança pós-autorização que fazem parte do plano europeu de gestão de riscos em qualquer uma das três categorias pelas quais pode ser filtrado no Registo Europeu de Estudos PASS 'Catalogue of RWD studies'.
População-alvo	Profissionais de saúde, doentes.
Países envolvidos e amostra (número de profissionais de saúde e doentes/cuidadores)	Países participantes em cada estudo e número de doentes/profissionais de saúde participantes.
Risco e medicamento	Risco relacionado com o medicamento para o qual as MMR foram implementadas.
Indicação	Indicação para a qual se propõe a MMR.
MMR (Medida de Minimização de Risco)	De acordo com o módulo XVI das GVPs ² : MMRr: RCM, FI, cartonagem, dimensão ou <i>design</i> da embalagem e estatuto legal do medicamento. MMRa: Materiais e/ou programas educacionais/ferramentas para doentes e profissionais de saúde, programas de acesso controlado, sistemas de distribuição controlada, Planos de Prevenção da Gravidez (PPG) e DHPC.
Indicadores	<i>Indicadores de processo</i> : Implementação e receção de MMR (p. ex., material educacional que chega aos seus destinatários melhorando o seu conhecimento sobre o risco), compreensão e consciencialização de profissionais de saúde ou dos doentes (p. ex., conhecimentos adquiridos pelos médicos sobre a importância da monitorização metabólica), e alteração de comportamento (p. ex., proporção real de exames realizadas pelos médicos). <i>Indicadores de resultados</i> : taxas de reações adversas a medicamentos ou outros resultados relacionados com a segurança (p. ex., redução da incidência do risco considerado após a implementação da MMR); <i>Nota</i> : Podem-se analisar um ou mais indicadores para avaliar a eficácia de uma única MMR ¹ .
Data de implementação	Data de implementação da MMR.
Período de estudo	Período de recolha dos dados (no caso dos estudos primários); período de análise dos dados (no caso de estudos que utilizam fontes de dados secundárias).
Resultado de efetividade (para cada indicador individual)	Bem sucedido: o indicador que avalia que a MMR alcançou um resultado pré-estabelecido, o estudo concluiu que a MMR foi satisfatória, não foram necessárias mais MMR, a MMR foi suficiente, ou foram utilizados termos semelhantes. Inconclusivo: o indicador que avalia que a MMR não atingiu um resultado pré-estabelecido, o estudo concluiu que os resultados não forneciam evidências suficientes, era necessário uma análise mais aprofundada, ou termos semelhantes. Parcialmente bem sucedido: o indicador que avalia a MMR alcançou sucesso parcial, por exemplo, o critério predefinido para sucesso das MMR ser alcançado para a população de doentes em estudo mas não para profissionais de saúde. <i>Nota</i> : estas categorias foram determinadas exclusivamente a partir dos resultados e conclusões dos relatórios dos estudos.

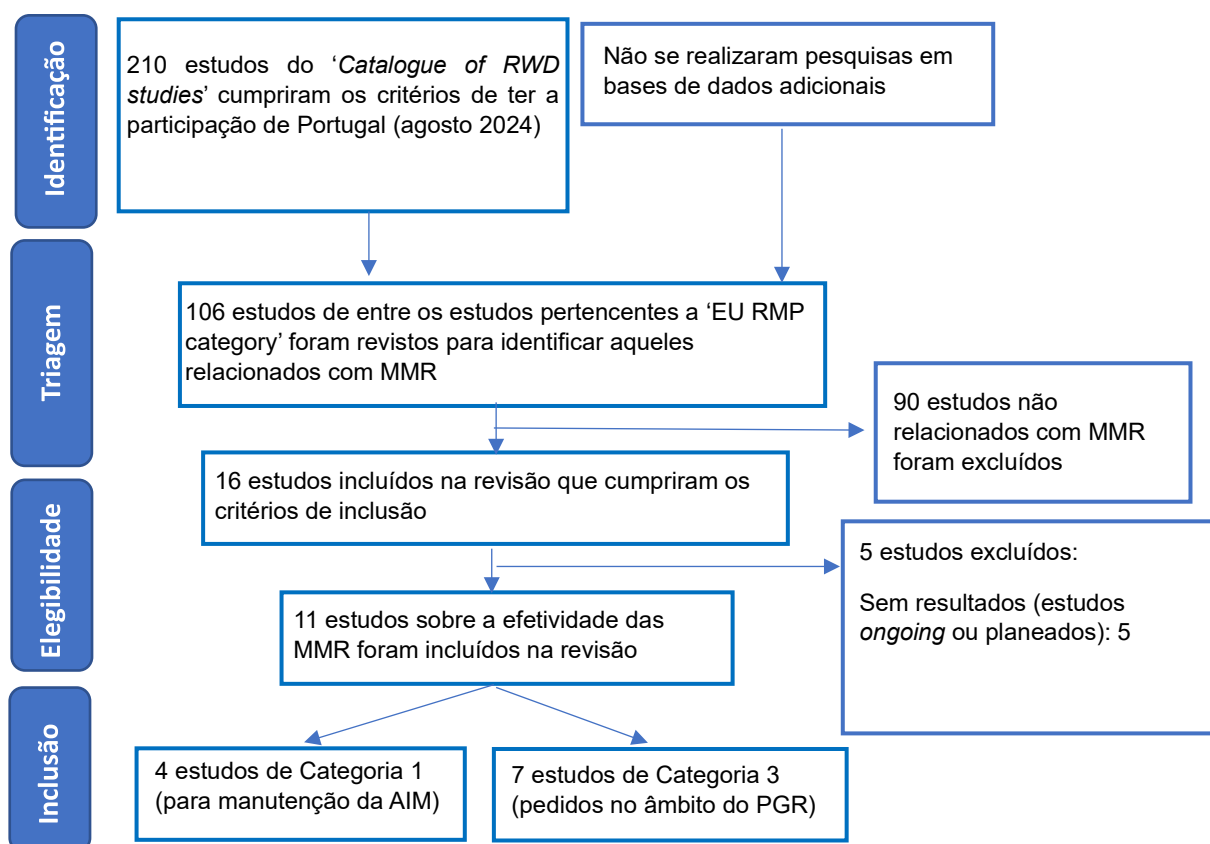
Abreviaturas: MMR, medida de minimização de risco; MMRa, medida adicional de minimização de risco; MMRr, medida de rotina de minimização de risco; DHPC, *Direct Healthcare Professional Communications* (Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde); RCM, resumo das características do medicamento; FI, folheto informativo; GVP, *Good Pharmacovigilance practices* (Boas Práticas de Farmacovigilância); PPG, plano de prevenção da gravidez.

3. Resultados

O processo de seleção e número final de estudos incluídos na revisão encontram-se no **Diagrama 1**. Dos estudos registados no registo de estudos de segurança pós-autorização da UE (*'Catalogue of RWD studies'*) seleccionaram-se aqueles que foram atualizados nos últimos 10 anos, tendo a referida amostra gerado resultados de estudos inicialmente publicados e/ou atualizados entre março de 2014 e julho de 2024, e que cumpriam os filtros descritos anteriormente. Foram obtidos 106 estudos, 25 estudos de segurança pós-autorização de Categoria 1, 6 estudos de segurança pós-autorização de Categoria 2, e 75 estudos de segurança pós-autorização de Categoria 3.

Dos 106 estudos obtidos, apenas 16 avaliaram a eficácia das medidas de minimização de risco implementadas. Desses 16 estudos, 7 estudos foram de Categoria 1 e 9 estudos foram de Categoria 3, sendo que desses 16 estudos, foram considerados no total 11 estudos como amostra desta análise (4 estudos de Categoria 1 e 7 estudos de Categoria 3), pois atendiam a todos os critérios de seleção e encontravam-se finalizados, tendo por isso resultados disponíveis para análise. Não foi identificado nenhum estudo de Categoria 2 nos critérios de seleção com resultados disponíveis para análise. Assim, dos 11 estudos analisados, apenas 4 foram realizados como condição de autorização de introdução no mercado pela EMA e os restantes 7 foram pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos do medicamento ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco. Nenhum estudo identificado nos critérios de análise era decorrente de obrigações específicas no âmbito da AIM sob circunstâncias excepcionais.

Diagrama 1: Processo de seleção e número final de estudos incluídos na revisão



3.1 Estudos como condição de manutenção da AIM (Categoria 1)

Todos os quatro estudos analisados nesta secção foram estudos realizados como condição de manutenção da AIM (Categoria 1).

O primeiro estudo de Categoria 1 em análise é o EUPAS11765: *Evaluation of the Effectiveness of Risk Minimisation Measures: A Joint PASS Survey among Health Care Professionals to Assess their Knowledge and Attitudes on Prescribing Conditions of Thiocolchicoside containing Medicinal Products for Systemic Use in France, Greece, Italy and Portugal*¹¹, um estudo transversal, multinacional e não-intervencional realizado através de um questionário online de forma anónima (realizados entre 01 fevereiro 2017 e 10 março de 2017) a médicos de 4 países europeus selecionados (França, Grécia, Itália e Portugal), por representavam mais de 96% na UE das prescrições de tiocolquicosido (TCC) sistémico, um derivado sulfurado semissintético do colquicosido, com atividade farmacológica miorrelaxante, conforme acordado com o PRAC.

Em 2014, Medidas de Minimização de Risco (MMR) relativas ao tiocolquicosido sistémico foram implementadas em todos os países europeus que comercializam o produto. Uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) e Materiais Educacionais (ME) foram distribuídos aos profissionais de saúde para aumentar a consciencialização relacionada ao risco de genotoxicidade.

Este estudo resultou assim da solicitação da EMA para que se completasse o presente inquérito de modo a avaliar a eficácia das MMR implementadas por decisão da Comissão Europeia em 2014, e avaliar o conhecimento e o comportamento dos profissionais de saúde relativamente às condições de prescrição de medicamentos sistémicos contendo TCC.

O principal objetivo deste estudo foi então saber se a Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) e os Materiais Educacionais (ME) implementados como medidas de minimização de risco (MMR) do tiocolquicosido (TCC) foram eficazes para garantir:

- O conhecimento correto dos médicos sobre as condições de prescrição e a utilização segura na prescrição de tiocolquicosido sistémico.
- O comportamento apropriado dos mesmos ao prescrever tiocolquicosido sistémico, em particular no que diz respeito à gravidez, aleitamento e contraceção.

Para tal, foram recolhidos dados primários sobre dados demográficos e informações práticas dos médicos, conhecimento, consciencialização e comportamento em relação às condições de prescrição e informações/alertas de segurança e registos de prescrições.

De um total de 651 médicos que responderam ao questionário, 200 eram de França, 124 da Grécia, 203 de Itália e 124 de Portugal.

Assim, o objetivo foi medir a efetividade da DHPC e dos ME, verificando a proporção de médicos-alvo que compreenderam e implementaram as mais recentes condições de prescrição e informações de segurança sobre o tiocolquicosido sistémico fornecidas na DHPC e nos ME.

Os objetivos específicos foram avaliar a proporção de médicos que:

- Prescreviam tiocolquicosido sistémico apenas como tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.
- Não prescreviam tiocolquicosido sistémico para tratamento prolongado de condições crónicas.
- Seguiam as recomendações quanto à restrição de doses e duração:

- Para formas orais: a dose máxima recomendada é de 8 mg a cada 12 horas, ou seja, 16 mg por dia. A duração do tratamento é limitada a 7 dias consecutivos.

- Para formas IM (intramusculares): a dose máxima recomendada é de 4 mg a cada 12 horas, ou seja, 8 mg por dia. A duração do tratamento é limitada a 5 dias consecutivos.

- Não prescrevia tiocolquicosido sistémico durante a gravidez e aleitamento.
- Não prescrevia tiocolquicosido sistémico a mulheres em idade fértil (com potencial para engravidar) que não utilizam contraceção adequada.

Os resultados do questionário do inquérito indicaram que 63,2% dos médicos tinham conhecimento da indicação aprovada (tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos). Estes resultados variaram entre países, desde 39% na Grécia até 69,2% em França. De uma forma geral, 24,2% dos médicos revelaram prescrever TCC para condições de contraturas musculares dolorosas agudas. Estas taxas foram heterogéneas entre países (desde 17,9% em França a 48,6% na Grécia). Apenas 6,5% dos médicos responderam que a indicação era tratamento prolongado de condições crónicas. A maioria dos médicos conhecia a dose e a duração recomendadas para a forma oral (78,9%) e, em menor grau (55,4%), para a forma intramuscular do TCC sistémico.

Assim, de modo geral, o conhecimento da indicação aprovada de tiocolquicosido sistémico foi de 63,2%, enquanto o conhecimento da dose e da duração do tratamento foi maior para a forma oral (78,9%) do que para a forma intramuscular (55,4%). Esses resultados foram confirmados pela análise de prescrições recentes de doentes. O conhecimento variou de acordo com a especialidade médica e o país e foi maior para os médicos que revelaram ter recebido a DHPC, o ME, ou ambos.

Quanto às contra-indicações, a maioria (85,0%) dos médicos revelou não prescrever tiocolquicosido sistémico para doentes menores de 16 anos. A maioria deles considerou contra-indicado o uso de medicamentos sistémicos contendo TCC para grávidas (87,6%) e lactantes (80,3%). No entanto, menos de metade (49,1%) dos médicos tinha conhecimento que o uso do TCC sistémico era contra-indicado em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. Essa taxa foi menor nos ortopedistas (36,7%) quando comparado a 50,5% dos médicos de medicina geral e familiar e 48,5% dos reumatologistas.

Assim, de modo geral, os médicos revelaram maior conhecimento das contra-indicações do uso de tiocolquicosido sistémico relacionado à idade dos doentes (85,0%), gravidez (87,6%) e aleitamento (80,3%), e menor conhecimento (49,1%) em relação à restrição do uso em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

No geral, de entre os 651 médicos que responderam, 68,6% dos médicos lembravam-se de ter recebido DHPC e ME, ou pelo menos uma destas comunicações. Contudo, na Grécia esta taxa foi inferior (51,1%). Os médicos que se lembravam de ter recebido uma ou ambas as comunicações (DHPC e ME) tiveram maior taxa de sucesso em todos os critérios individuais e em critérios agregados em comparação com aqueles que revelaram não ter recebido nem a DHPC nem o ME. Em particular, o reconhecimento da receção de DHPC e ME, ou de pelo menos uma destas comunicações, aumentou a proporção de médicos que consideraram contra-indicada a prescrição de TCC sistémico em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos, de 31,9% para 56,9%. Uma exceção foi o critério nº 2 (proporção de médicos que não prescrevem tiocolquicosido sistémico para tratamento prolongado de condições crónicas), que não pareceu ser influenciado pela receção de documentos de MMR. Exatamente na mesma tendência, os médicos que revelaram estar cientes de que foram feitas alterações no resumo das características do medicamento e folheto informativo (66,5%) tiveram melhor desempenho em critérios únicos (exceto no critério nº2) e critérios agregados do que os médicos que revelaram não estar cientes dessas alterações.

Os resultados da análise da prescrição revelaram resultados concordantes com os do inquérito. A grande maioria (72,8%) das prescrições de medicamentos sistémicos contendo TCC teve como indicação o tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos. A maioria das prescrições foi de TCC oral (65,3%), com dose diária mediana de 16,0 mg/dia e duração mediana de prescrição de 6,0 dias. O TCC intramuscular (32,4% das prescrições) foi prescrito com dose diária mediana de 8,0 mg/dia e duração mediana de prescrição de 5,0 dias.

Ao abordar mulheres em idade fértil, apenas uma minoria de médicos revelou não perguntar à doente se ela estava a usar um método contraceutivo eficaz (11% das prescrições) e se estava grávida (6,8% das prescrições). Em menos de 1% das prescrições a mulheres em idade fértil, os médicos revelaram que a doente estava a planear engravidar ou amamentar e, em 6,8% das prescrições, prescreveram medicamentos sistémicos contendo TCC a mulheres que sabiam que não utilizavam métodos eficazes de contraceção.

Resumindo, com este estudo pretendeu-se averiguar se a Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) e os Materiais Educacionais (ME), implementados como medidas de minimização de risco (MMR), foram eficazes para garantir o conhecimento correto dos médicos sobre as condições de prescrição e utilização segura, bem como o comportamento adequado na prescrição de medicamentos sistémicos contendo TCC.

O inquérito foi realizado em 4 países europeus, tendo-se observado uma taxa de resposta mais elevada em Itália, Portugal e Grécia do que em França. A percentagem mais elevada de médicos entrevistados foi entre os médicos de medicina geral e familiar em todos os países, exceto em França, onde os reumatologistas tiveram as taxas de resposta mais elevadas.

A maioria dos médicos revelou entender corretamente a indicação aprovada e respeitou a dose e a duração de tratamento recomendadas para a forma oral e, em menor grau, para a forma intramuscular do TCC sistémico. Essa diferença no conhecimento sobre a duração e a dose de prescrição das duas formas de TCC sistémico pode ser explicada pelo facto de a maioria dos médicos estar mais acostumada a prescrever a forma oral do que a forma IM de TCC sistémico. No entanto, importa ressaltar que houve uma heterogeneidade nos resultados entre países com taxas mais baixas na Grécia e taxas mais elevadas em França. Além disso, os percentuais diferiram entre as especialidades, com taxas mais baixas para ortopedistas em comparação com clínicos gerais e reumatologistas.

A maioria dos médicos inquiridos tinha uma compreensão correta sobre a maioria das contraindicações do uso sistémico de TCC, nomeadamente a idade do doente inferior a 16 anos, a gravidez ou a amamentação. Contudo, menos de metade tinha conhecimento da contraindicação relacionada com mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção, o que esteve de acordo com a taxa de resposta de informação dada a uma doente em idade fértil ("uso de um método contraceutivo eficaz": apenas 52,3% das respostas). No entanto, ao considerar a componente de prescrição deste inquérito, observa-se que ao abordar mulheres em idade fértil, apenas uma minoria de médicos revelou não perguntar à doente se ela estava a usar um método contraceutivo eficaz (11% das prescrições), enquanto 64,2% revelaram que as doentes utilizavam métodos contraceutivos eficazes. A percentagem de médicos que responderam não se lembrar de ter recebido DHPC e/ou ME foi de 31,4%. No entanto, os médicos que se lembravam de ter recebido DHPC e ME, ou pelo menos uma destas comunicações, tiveram maior taxa de sucesso em todos os critérios individuais e em critérios agregados em comparação com aqueles que revelaram não ter recebido nem DHPC nem ME.

Concluindo, embora existam algumas limitações e vieses inerentes a este inquérito, o resultado do estudo demonstrou que os materiais com medidas de minimização de risco, quando a sua receção foi confirmada pelos médicos, melhoraram o conhecimento e o comportamento destes relativamente às condições de prescrição de medicamentos sistémicos contendo TCC.

No entanto, este estudo revelou heterogeneidade geográfica e entre especialidades, e diferenças no nível de compreensão das principais mensagens das MMR, especialmente a contra-indicação relacionada com mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. Estes resultados sugeriram a necessidade de uma redistribuição das medidas adicionais de minimização de risco existentes (DHPC, Guia do profissional de saúde e Cartão do doente). A DHPC e o ME 'Guia do profissional de saúde', avaliados através deste inquérito, foram assim ajustados para serem mais simples e focados no risco genotóxico, tendo sido redistribuídos em 2019.

Os medicamentos sistémicos contendo TCC em Portugal impactados nesta análise foram o Adalgru N, Coltramy, Moveril, Relmus e o Tiocolquicosido Generis.

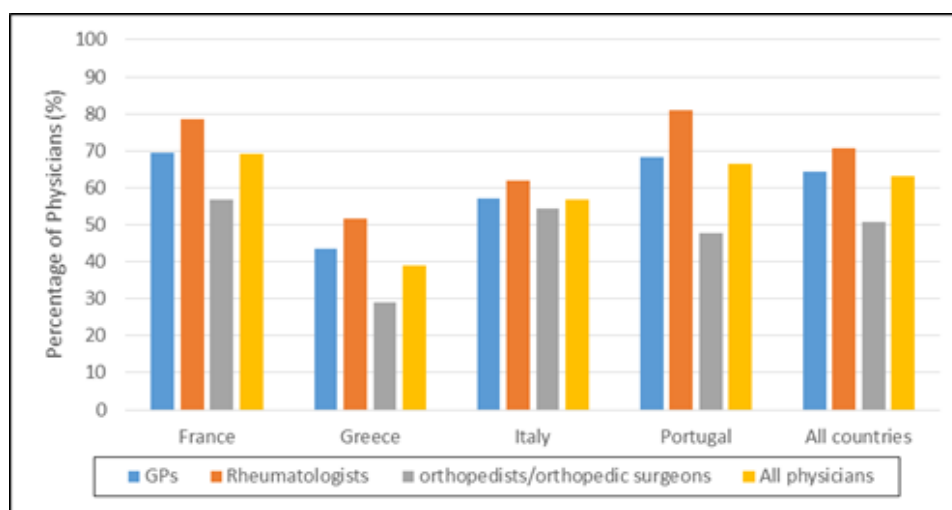
Ainda analisando estes dados no artigo publicado em 2019, *Evaluation of the Effectiveness of Risk Minimisation Measures Targeting Physicians on Prescribing Practices of Thiocolchicoside Containing Medicinal Products for Systemic Use*¹², podemos verificar que em Portugal a maioria dos 124 médicos que responderam ao inquérito foram médicos de medicina geral e familiar (66,1%), com idade compreendida entre os 31 e 39 anos (29,8%) e com mais de 10 anos de prática clínica (58,9%).

Tabela 2: Especialidade da população-alvo em Portugal dos questionários aplicados

Inquérito aplicado	Nº de médicos (%)	
	Portugal (n=124)	Total (n=651)
Especialidade		
Medicina Geral e Familiar (GPs)	82 (66,1%)	342 (52,5%)
Reumatologistas	21 (16,9%)	145 (22,3%)
Ortopedistas/cirurgiões ortopédicos	21 (16,9%)	164 (25,2%)

Analisando a primeira pergunta, na amostra geral, o conhecimento sobre a indicação aprovada de TCC sistémico foi de 63,2%. Em Portugal, foi possível verificar que a especialidade de reumatologia foi a que revelou ter um maior conhecimento da indicação aprovada de tiocolquicosido sistémico, seguido de Medicina Geral e Familiar (GPs) e Ortopedistas/cirurgiões ortopédicos, respetivamente.

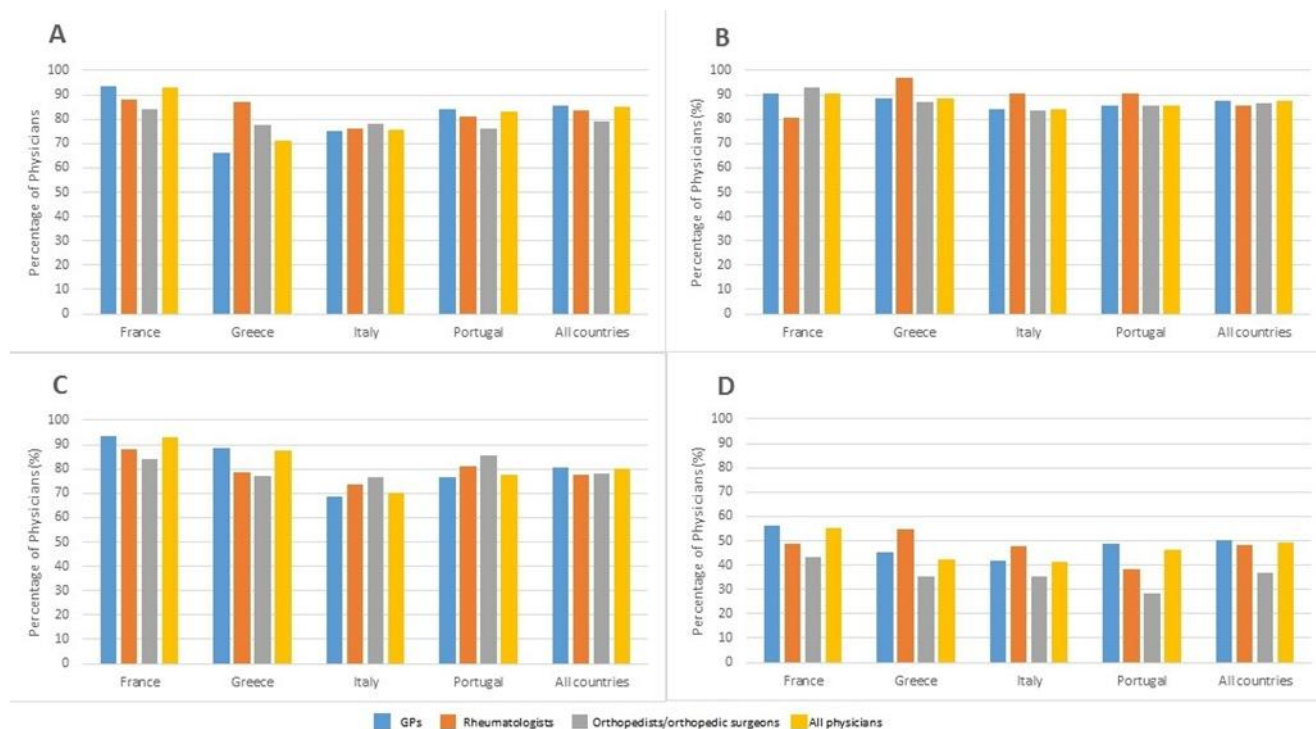
Figura 1: Percentagem de médicos, por país, que revelaram ter conhecimento da indicação aprovada de tiocolquicosido sistémico



Legenda: Percentagem de médicos com resposta correta na pergunta 1: Qual a indicação aprovada de medicamentos sistémicos contendo TCC? Resposta correta: Tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.

Analisando a segunda pergunta, na amostra geral, a maioria dos médicos tinha conhecimento da contraindicação da utilização de medicamentos sistêmicos contendo TCC em doentes com idade inferior a 16 anos (85%), em mulheres grávidas (87,6%) e em mulheres a amamentar (80,3%). Estas taxas foram consistentes entre especialidades e países (Figura 2).

Figura 2: Percentagem de médicos, por país, que revelaram ter conhecimento das contraindicações de tiocolquicosido sistémico

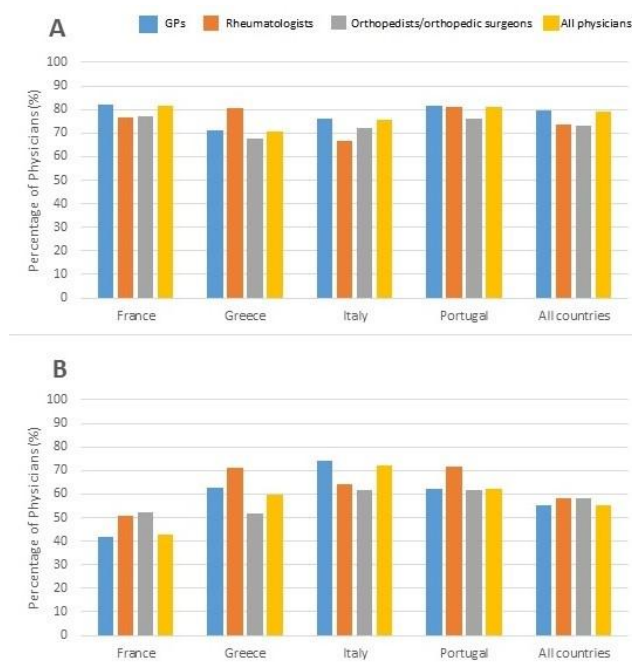


Legenda: Percentagem de médicos com resposta correta na pergunta 2: Em que doentes os medicamentos sistêmicos contendo TCC são contraindicados e portanto não devem ser prescritos? Proporção de médicos que compreendem as contraindicações e informações/alertas de segurança de medicamentos sistêmicos contendo TCC relacionados a, (A) Crianças e adolescentes menores de 16 anos; (B) Mulheres grávidas; (C) Mulheres a amamentar; e (D) Mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

No entanto, como é possível observar na Figura 2, menos de metade (49,1%) dos médicos tinha conhecimento da contraindicação da utilização em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. Entre as especialidades, os ortopedistas/cirurgiões ortopédicos foram os que revelaram maior desconhecimento desta última contraindicação (desde 71,4% em Portugal a 56,8% em França).

Finalmente, analisando a terceira pergunta, em relação à dose recomendada e duração da utilização de medicamentos sistêmicos contendo TCC, o conhecimento da dose e duração do tratamento foi maior para a forma farmacêutica oral (78,9%) do que para a forma injetável (55,4%). Em Portugal, à semelhança dos restantes países, a percentagem de médicos com conhecimento da dose recomendada e da duração da utilização de tiocolquicosido sistémico também foi superior para a forma farmacêutica oral (A) do que para a forma injetável (B).

Figura 3: Percentagem de médicos, por país, que revelaram ter conhecimento da dose recomendada e da duração da utilização de tiocolquicosido sistémico



Legenda: Percentagem de médicos com respostas corretas à pergunta 3: Quais das seguintes opções relativamente à dose recomendada e à duração da utilização de medicamentos sistémicos contendo tiocolquicosido estão corretas? Percentagem de médicos que revelaram uma resposta correta (16 mg/dia - 8 mg a cada 12 horas e limitada a 7 dias consecutivos) para forma oral (A) e resposta correta (8 mg/dia - 4 mg a cada 12 horas e limitada a 5 dias consecutivos) para forma injetável (B).

No geral, os médicos fizeram mais prescrições de TCC oral (65,3%) do que TCC injetável (32,4%). No entanto, essas proporções variaram amplamente de acordo com o país: a maioria dos médicos revelou prescrever TCC oral em França (92,9%) e Portugal (60,8%), enquanto o TCC intramuscular foi mais prescrito em Itália (68,9%) e na Grécia (51,4%). Para a forma oral, foi prescrita uma dose diária mediana de 16,0 mg/dia e duração mediana de prescrição de 6,0 dias e para a forma injetável, foi prescrita uma dose diária mediana de 8,0 mg/dia e duração mediana de prescrição de 5,0 dias.

De um modo geral, 68,6% dos médicos revelaram ter recebido DHPC e ME, ou pelo menos uma destas comunicações, relacionadas com medicamentos sistémicos contendo TCC. A receção da DHPC e ME pelos médicos variou de acordo com especialidades e países. A Grécia revelou a taxa de receção mais baixa (51,1%) e a Itália a mais elevada (72,3%). Na amostra global, a maior percentagem de médicos que revelaram ter recebido a DHPC, o ME, ou ambos, estavam entre os reumatologistas (desde 58,1% na Grécia a 85,7% em Portugal), em comparação com a medicina geral e familiar (desde 48,4% na Grécia a 74,2% em Itália) e ortopedistas/cirurgiões ortopédicos (desde 38,6% em França a 61,9% em Portugal). Finalmente, uma proporção maior de médicos lembrava-se de ter recebido a DHPC (66,0%) em comparação ao ME (27,1%).

O tempo desde a distribuição das comunicações e o início da recolha destes dados variou entre os diferentes países, isto porque os prazos de aprovação da autoridade nacional competente variaram entre os Estados-Membros. Assim, o período de disseminação destes materiais, que foram divulgados através de diversos canais (principalmente por correio, mas também e-mail e fax), também variou entre cada país, desde fevereiro de 2014 (Grécia, Itália e Portugal) a abril de 2014 (França) para a DHPC e desde setembro de 2015 (Portugal) a abril de 2016 (França) para o ME. A percentagem de médicos que responderam não ter recebido DHPC e/ou ME foi de 31,4%.

No entanto, os médicos que se lembravam de ter recebido DHPC e ME, ou pelo menos uma destas comunicações, tiveram maior taxa de sucesso em todos os critérios individuais e em critérios agregados em comparação com aqueles que revelaram não ter recebido nem DHPC nem ME. Através desta avaliação, é possível concluir que para Portugal, tal como nos restantes países, os materiais com medidas de minimização de risco, quando a sua receção foi confirmada pelos médicos, melhoraram o conhecimento e o comportamento dos médicos relativamente às condições de prescrição de medicamentos sistémicos contendo TCC.

O segundo estudo de Categoria 1 (como condição de manutenção da AIM) em análise, EUPAS11134: *Retrospective Chart Review (RCR) to Evaluate the Effectiveness of the Risk Minimization Measures for the Use of Flupirtine 100 mg Immediate-Release (IR) Capsules in daily Practice*¹³, um estudo internacional, multicêntrico, não-intervencional, de segurança pós-autorização (PASS) e na forma de revisão retrospectiva de prescrições, teve como objetivo avaliar a eficácia das medidas de minimização de risco para cápsulas de flupirtina 100 mg IR, avaliando a conformidade da prática clínica diária com o resumo das características do Medicamento (RCM, versão de outubro de 2013). Foi planeado incluir cerca de 120 médicos responsáveis pelo tratamento de pelo menos um doente tratado com flupirtina IR em pelo menos um dos três períodos especificados de 6 meses em 2012, 2014 ou 2015. Presumiu-se que um mínimo de 1200 prescrições poderiam ser documentadas. Nenhum critério de exclusão foi aplicado. Os países selecionados foram Alemanha e Portugal.

Uma revisão dos dados de segurança disponíveis de todos titulares da AIM em 2013 de flupirtina, um analgésico não-narcótico de ação central, revelou um aumento no número de reações hepatotóxicas. Como consequência, o RCM foi atualizado para reduzir o risco de reações hepatotóxicas. Adicionalmente, uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) foi enviada e Materiais Educacionais (ME) foram implementados. Assim, com a finalidade de avaliar a eficácia destas atividades de minimização de risco para o uso de cápsulas de flupirtina 100 mg IR, esta revisão retrospectiva de prescrições foi realizada no âmbito do Plano de Gestão do Risco (PGR).

Os médicos das especialidades de interesse foram recrutados via internet, por e-mails e cartas. As principais variáveis para análise incluíram o número de médicos prescritores, incluindo especialização, número e características demográficas de doentes em tratamento com flupirtina IR, número de prescrições de flupirtina IR, incluindo informações sobre indicação, tipo de dor, produto prescrito, tamanho da embalagem e posologia, duração recomendada e real do tratamento, motivo(s) para o fim da terapêutica, diagnósticos concomitantes, medicação concomitante com potencial conhecido de lesão hepática, resultados de testes de função hepática prévios e durante o tratamento com flupirtina, eventos adversos hepáticos e RAMs não hepáticas.

No total, 588 prescrições de cápsulas de flupirtina IR de 429 doentes foram documentadas por 27 médicos na Alemanha nos três períodos do estudo. Não foi possível registar dados em Portugal devido aos extensos requisitos regulamentares, pelo que as informações apresentadas neste estudo foram disponibilizadas por Centros de Ambulatório na Alemanha. Seis critérios individuais de não-conformidade relacionados com o RCM de 2013 foram previamente avaliados em 2012 e depois em 2014, bem como após a disseminação do material educacional em 2015. A conformidade da prática clínica com o RCM foi considerada se nenhum dos seis critérios de não-conformidade fosse indicado.

O número médio de critérios de não-conformidade cumpridos foi semelhante nos três períodos de estudo (3,0, 3,0 e 3,2 para 2012, 2014 e 2015, respetivamente). O critério de não-conformidade mais frequentemente cumprido foi “outros analgésicos não contraindicados” (92,3%, 93,5% e 94,6%) seguido de “sem número suficiente de testes de função hepática” (87,1%, 81,1% e 81,2%), “pré-doença hepática existente, abuso de álcool e/ou medicação concomitante conhecida por causar lesão hepática induzida por medicamentos” (47,2%, 56,8% e 48,9%), “tratados por mais de 14 dias” (36,5%, 39,1% e 48,4%) e “não tratado para dor aguda/exacerbação aguda da dor crónica” (32,6%, 33,1% e 46,8%). A proporção de “tratamento não descontinuado apesar de testes de função hepática alterados” foi muito baixa (0,4%, 1,2% e 1,6%).

A conformidade com o RCM foi identificada apenas para uma prescrição nos três períodos do estudo. Assim, o resultado deste estudo de revisão retrospectiva sugere que as medidas de minimização de risco não foram eficazes. No entanto, o número de médicos participantes (total N= 27), bem como o número de prescrições documentadas (total N= 588) foram demasiado baixos para tirar conclusões significativas e não puderam representar o comportamento de prescrição da flupirtina. A exigência de obtenção do consentimento informado dos doentes foi considerada a principal razão para o baixo tamanho da amostra (prescrições e médicos participantes). Limitações metodológicas, incluindo documentação incompleta, podem ter levado a uma superestimação das taxas de não-conformidade. Ao avaliar o resultado deste estudo de revisão retrospectiva, deve considerar-se que 85% a 90% das prescrições foram prescrições únicas, excluindo o uso contínuo do medicamento durante longos períodos de tratamento. Além disso, alguns parâmetros não foram totalmente independentes uns dos outros (por exemplo, “testes de função hepática” e “fim da terapêutica em caso de níveis elevados de enzimas hepáticas”) e por isso não puderam ser devidamente avaliados.

Considerando a diminuição geral de 65% nas prescrições de flupirtina de 2012 a 2015, pode-se concluir que os médicos estão cientes das restrições relativas às prescrições de cápsulas de flupirtina IR. No entanto, devido à falta de alternativas terapêuticas (os motivos da prescrição foram: “as terapêuticas alternativas foram consideradas insuficientes” e/ou “as terapêuticas alternativas falharam antes” para aproximadamente 2/3 de todas as prescrições), pode ser presumido uma necessidade médica de cápsulas de flupirtina IR. Assim, os dados deste estudo de revisão retrospectiva sugerem que os médicos prescritores avaliaram cuidadosamente o risco individual do tratamento com flupirtina IR em relação ao benefício individual do doente. Finalmente, tendo em consideração todas as informações apresentadas, concluiu-se que a relação benefício-risco das cápsulas de flupirtina IR permanecia positiva e inalterada.

Concluiu-se que de forma geral os resultados deste estudo de revisão retrospectiva não teriam impacto na autorização de introdução no mercado das cápsulas de flupirtina IR e na conformidade da prática clínica com o RCM em particular. No entanto, a conclusão deste estudo referia ainda que uma vez que avaliações semelhantes teriam de ser realizadas por outros titulares da AIM de medicamentos contendo flupirtina, esperava-se que o quadro completo relativamente à conformidade do RCM e à eficácia das medidas de minimização de risco só se tornasse definitiva considerando também os seus dados.

No decorrer do estudo, várias Circulares Informativas foram divulgadas em Portugal, a Circular Informativa N.º 042/CD/8.1.7. (março 2013)¹⁴ dava conta de que a Agência Europeia do medicamento (EMA) teria iniciado a revisão de segurança dos medicamentos contendo flupirtina devido à existência de problemas hepáticos associados à utilização destes medicamentos, a curto e a longo prazo, no alívio da dor, informando que a revisão teria sido desencadeada pela Agência de Medicamentos Alemã, no seguimento de um aumento do número de notificações de casos de problemas hepáticos associados à utilização de flupirtina, desde o aumento assintomático das enzimas hepáticas à insuficiência hepática. Ainda no decorrer do estudo, a Circular Informativa N.º 137/CD/8.1.7. (junho 2013)¹⁵, informaria que o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) teria concluído a revisão dos medicamentos contendo flupirtina e recomendado a restrição da utilização dos mesmos, e a Circular Informativa N.º 148/CD/8.1.7. (junho 2013)¹⁶ informaria ainda que o Grupo de Coordenação (CMDh) teria adotado as recomendações do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativas à conclusão de que os benefícios destes medicamentos seriam superiores aos riscos, desde que fossem tomadas medidas para minimizar o risco de hepatotoxicidade, informando de que a posição do CMDh seria enviada para a Comissão Europeia, que tomaria uma decisão juridicamente vinculativa em toda a União Europeia.

Mais tarde, a Circular Informativa N.º 141/CD/550.20.001 (novembro 2017)¹⁷, daria conta de que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) teria iniciado uma nova revisão de segurança dos medicamentos analgésicos contendo flupirtina. Em Portugal existia apenas um medicamento contendo flupirtina (Metanor, 100 mg, cápsulas), o qual estava indicado para o tratamento da dor aguda em adultos, devendo apenas ser utilizado se estivesse contraindicado o tratamento com outros analgésicos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides ou opióides fracos). A mesma Circular informava que devido ao risco de problemas hepáticos associados à utilização deste medicamento, teriam sido implementadas, em 2013, várias restrições e advertências ao seu uso, das quais se destacavam:

- duração de tratamento ser inferior a 2 semanas;
- necessidade de realização de testes da função hepática, antes e durante o tratamento;
- utilização restrita em doentes com contraindicação à utilização de outros analgésicos.

No entanto, estudos recentes sugeriam que o medicamento continuaria a ser utilizado sem o cumprimento das referidas restrições e continuavam a ser notificadas lesões hepáticas graves associadas a este medicamento. Face a estes dados, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA iria avaliar todos os dados disponíveis sobre o assunto e emitiria posteriormente novas recomendações.

Finalmente, a Circular Informativa N.º 055/CD/550.20.001 (março 2018)¹⁸, juntamente com a divulgação de uma DHCP, viria a informar da retirada do mercado de flupirtina, cápsula, 100 mg, informando que os medicamentos contendo flupirtina, destinados ao tratamento da dor aguda, podiam causar lesões hepáticas graves, pelo que os seus riscos seriam superiores aos seus benefícios, e que consequentemente, o Grupo de Coordenação (CMDh) teria adotado o Acordo CMDh de março de 2018 no sentido da revogação da autorização de introdução no mercado destes medicamentos. Esta medida surgiu assim na sequência da revisão de segurança efetuada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Em Portugal, o único medicamento contendo flupirtina era o Metanor, cuja autorização de introdução no mercado (AIM) foi então revogada.

O terceiro estudo de Categoria 1 em análise, EUPAS15411: *An open label, registry study of the safety of ILUVIEN® 190 micrograms intravitreal implant in applicator (IRISS)*¹⁹, um estudo de segurança não-intervencional, não aleatorizado, aberto, não controlado e multicêntrico, para avaliar a segurança em doentes tratados com ILUVIEN (acetono de fluocinolona), foi realizado a pedido do Estado Membro de Referência, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA), como uma obrigação específica e condição recomendada para a manutenção da AIM do medicamento ILUVIEN, um implante intravítreo em aplicador, de acetato de fluocinolona (190 µg), indicado para o tratamento de problemas de visão associados ao edema macular diabético (EMD) crónico, que não respondam suficientemente às terapêuticas disponíveis, e para a prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho.

Este estudo incluiu como objetivos específicos a avaliação dos riscos de segurança conhecidos, (incluindo o desenvolvimento ou progressão da catarata, aumento da pressão intraocular (PIO), tanto nos 30 minutos após o tratamento como a longo prazo, alterações na PIO e desenvolvimento de glaucoma, e complicações do procedimento, como endoftalmite, ruturas da retina, descolamentos da retina, hemorragia vítrea e descolamentos do vítreo), bem como dos riscos de segurança potenciais não observados em ensaios clínicos (tais como retinite secundária à reativação de infeções virais latentes, outras infeções oftálmicas e potenciais eventos sistémicos associados ao uso de corticosteróides ou eventos hemorrágicos associados à terapêutica concomitante com medicamentos anticoagulantes), dos riscos de segurança desconhecidos, da isquemia retiniana significativa, da remoção do implante, dos dados de segurança a longo prazo e da utilização repetida e a avaliação da segurança em doentes que receberam ILUVIEN em ambos os olhos.

Para tal, foram incluídos e tratados com ILUVIEN um total de 556 doentes, com 417 doentes a receber ILUVIEN unilateral e 139 doentes a receber ILUVIEN bilateral (695 olhos). Foram incluídos doentes do Reino Unido (31 centros), Alemanha (11 centros) e Portugal (5 centros). A duração do estudo foi de cerca de 6 anos a partir da data de inclusão do primeiro doente incluído prospetivamente. Dos 695 olhos, 672 (96,7%) foram diagnosticados com EMD. Devido ao reduzido número de olhos sem diagnóstico de EMD, os resultados deste subgrupo não foram analisados separadamente. No entanto, ao comparar os resultados para todos os olhos e para os olhos com diagnóstico de EMD, acredita-se não haver diferenças significativas para os olhos sem diagnóstico de EMD.

Neste estudo, 209 doentes (30,1%) apresentaram aumento da pressão intraocular (PIO) que foi considerada um evento adverso, e 240 doentes (34,5%) necessitaram de medicamentos para redução da PIO. Trinta e oito (5,5%) doentes necessitaram de procedimentos para redução da PIO (incluindo procedimentos baseados em laser). Estas taxas foram semelhantes ou inferiores às reportadas em ensaios clínicos de registo e incluídos no RCM (37%, 38% e 5,6%, respetivamente). Adicionalmente, as análises de subgrupos não indicaram que algum grupo em particular tivesse maior risco de aumento da PIO. Embora continue a ser uma preocupação de segurança, o aumento da PIO está bem documentada nas informações de prescrição de ILUVIEN, pelo que as atividades de rotina de minimização de risco parecem ser adequadas para mitigar e gerir este risco identificado.

Entre os 113 doentes fáquicos (com lentes fáquicas intraoculares) no início do estudo, houve 32 (28,3%) novos diagnósticos de catarata durante o estudo, com 73 (64,6%) a necessitar de cirurgia de remoção da catarata. A catarata é uma reação adversa medicamentosa (RAM) conhecida durante o tratamento com ILUVIEN e está descrita no RCM com uma frequência “muito frequente” ($\geq 1/10$). No entanto, a taxa de desenvolvimento de catarata e resseções cirúrgicas de catarata nesta população (28,3% e 64,6%, respetivamente) foi inferior às reportadas nos ensaios clínicos de registo e incluídas no RCM (82% de incidência de cataratas e 80% com cirurgia de remoção da catarata).

Neste estudo, houve ainda 2 casos (0,3%) de endoftalmite grave resultantes do tratamento. Ambos os eventos foram considerados graves e relacionados com o tratamento pelo investigador. A endoftalmite é um risco de todos os procedimentos intravítreos. Houve também um caso de descolamento do vítreo resultante do tratamento e nenhum evento de rutura da retina. Dos outros eventos adversos oculares de interesse, 20 (2,9%) doentes desenvolveram hemorragia vítrea e apenas 1 doente (0,1%) apresentou um evento adverso de descolamento da retina. O descolamento da retina e a hemorragia vítrea são reações adversas medicamentosas conhecidas durante o tratamento com ILUVIEN e estão descritas no RCM.

De um modo geral, este registo de segurança a longo prazo de doentes a receber ILUVIEN não demonstrou quaisquer riscos de segurança adicionais aos identificados em ensaios anteriores e incluídos no RCM. O aumento da PIO e o desenvolvimento de catarata continuam a ser as principais preocupações de segurança em doentes em tratamento com ILUVIEN. No entanto, ambos estão bem documentados nas informações de prescrição de ILUVIEN, pelo que este estudo conclui que as atividades de rotina de minimização de risco parecem ser adequadas para mitigar e gerir estes riscos identificados. É importante ressaltar que para além das medidas de rotina de minimização de risco, ILUVIEN tem ainda medidas adicionais de minimização de risco, como o Guia de administração para o médico oftalmologista e a Informação de segurança para o doente, cuja efetividade não foi avaliada no âmbito deste estudo, que se focou sobretudo nas medidas de rotina de minimização de risco.

A análise dos dados de acuidade visual demonstrou que o tratamento com ILUVIEN proporcionou consistentemente benefícios clínicos aos doentes, conforme evidenciado pela melhoria nas pontuações de acuidade visual, confirmando assim o perfil benefício-risco favorável do ILUVIEN.

Estes dados foram também analisados e corroborados no artigo publicado *Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries*²⁰, reforçando o bom perfil de segurança e eficácia do ILUVIEN e demonstrando o benefício do tratamento precoce com acetonido de fluocinolona.

Finalmente, o quarto e último estudo de Categoria 1 (como condição de manutenção da AIM) em análise, EUPAS13661: *A European, observational, three-year cohort comparative study on the safety of the fixed-dose combination pravastatin 40 mg/fenofibrate 160 mg (Pravafenix) versus statin alone in real clinical practice (POSE)*²¹, é um estudo de coorte observacional multicêntrico, aberto, Europeu, comparativo, parcialmente retrospectivo e parcialmente prospectivo, com seguimento de três anos, em doentes tratados com Pravafenix® ou com uma estatina em dose padrão estável em monoterapia, realizado na prática clínica real. Incluiu uma análise interina após um ano de seguimento para todos os doentes e uma análise final após três anos de seguimento.

Este estudo teve como objetivo primário comparar a taxa de incidência dos principais *endpoints* de segurança entre doentes tratados com Pravafenix® ou com uma estatina em monoterapia em condições reais da prática clínica, num período de acompanhamento de três anos. No entanto, esta análise irá focar-se num dos objetivos secundários deste estudo, que passou por descrever os padrões de utilização de Pravafenix® e avaliar as medidas de rotina de minimização de risco.

Os prescritores incluídos foram clínicos gerais, cardiologistas, internistas ou endocrinologistas, em hospitais ou em consultórios privados da Grécia, Portugal ou Espanha. Uma amostra representativa de médicos que prescreveram Pravafenix® (pravastatina 40 mg/fenofibrato 160 mg) foi selecionada pela *Contract Research Organization*, independente do titular da AIM.

A seleção dos médicos foi determinada para garantir homogeneidade e boa representação da população médica do estudo a nível nacional. A representatividade dos médicos participantes foi verificada regularmente para permitir ajustes no tamanho da amostra ou nova amostragem, se necessário.

A variável primária foi definida como a taxa de incidência do perfil de segurança (*endpoint* definido como a proporção de doentes com pelo menos uma ocorrência de qualquer um dos principais *endpoints* de segurança), entre doentes tratados com Pravafenix® ou com estatina em monoterapia em condições de prática clínica real durante um período de acompanhamento de três anos.

Os principais parâmetros de segurança foram definidos da seguinte forma:

- distúrbios renais e urinários, distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos, distúrbios hepatobiliares, colelitíase, eventos tromboembólicos (nomeadamente embolia pulmonar, trombose venosa profunda, portanto eventos venosos), pancreatite, diabetes mellitus agravada; todos esses eventos foram classificados como riscos importantes identificados de acordo com o PGR, e;
- aumento da homocisteína no sangue, pneumopatia intersticial e fototoxicidade, todos classificados como riscos potenciais importantes de acordo com o PGR.

Para esta análise, nas variáveis secundárias, irá focar-se a avaliação da percentagem de doentes que seguiam os procedimentos de minimização de risco recomendados após um ano de seguimento (apenas no grupo de doentes tratados com Pravafenix®), bem como os padrões de utilização de Pravafenix® após um ano de seguimento: percentagem de doentes que tomam Pravafenix® durante a refeição, percentagem de doentes que seguem dieta, posologia de Pravafenix® (apenas o grupo de doentes tratados com Pravafenix®).

A minimização de risco recomendada foi definida usando parâmetros laboratoriais e eventos adversos selecionados. Incluiu as seguintes investigações: monitorização da creatina quinase, monitorização das transaminases, monitorização da depuração renal da creatinina, ocorrência de colelitíase e ocorrência de doença pulmonar intersticial. A conformidade com as recomendações biológicas recomendadas foi assim definida como o número de doentes com valores laboratoriais anormais para os quais foi observada a minimização do risco recomendada (monitorização biológica), dividido pelo número total de doentes com valores laboratoriais anormais num exame laboratorial.

Os dados foram recolhidos retrospectivamente dos registos médicos dos doentes para dados obtidos antes da inclusão do doente no estudo, e prospetivamente para dados obtidos após a inclusão, durante um período de estudo de três anos. Para cada doente incluído, um questionário eletrónico foi preenchido pelos médicos prescritores, incluindo características do médico (apenas para Grécia e Portugal), características do doente, tratamento realizado e padrão de utilização, monitorização laboratorial e eventos adversos.

Um total de 3136 doentes foram incluídos no estudo, 1562 no braço de tratamento com Pravafenix® e 1542 no braço de tratamento com estatina. Com 61 falhas de triagem, um total de 3075 doentes tiveram uma consulta inicial documentada (braço de tratamento com Pravafenix®, N = 1546 doentes, 50,0%; braço de tratamento com estatina, N = 1529 doentes, 50,0%). No final do período de acompanhamento de três anos, 82,5% de todos os doentes tinham concluído o estudo, 80,2% doentes no braço Pravafenix® e 84,9% no braço estatina. A principal razão para a descontinuação foi a “perda de acompanhamento” (5,2%), principalmente devido às restrições da COVID-19. O número de óbitos foi muito baixo (N= 12, 0,4%) e distribuído de forma semelhante entre os grupos.

Os três países europeus participantes no estudo POSE foram então a Grécia, Espanha e Portugal. O país com maior participação de doentes foi a Grécia (N = 2612, 85%). A subpopulação espanhola representou 458 doentes (15%), enquanto a contribuição dos doentes de Portugal foi fraca devido às restrições da COVID-19 (N= 5 doentes). Tal como solicitado pelo PRAC no seu relatório de avaliação intercalar de um ano, foi dada especial atenção à comparação das populações recrutadas na Grécia e em Espanha, devido à diferença nos critérios de inclusão descritos acima.

Com base nos dados da Grécia e de Portugal, a maioria dos prescritores (87%) eram internistas ou cardiologistas, sendo o modo de prática clínica predominantemente privado (53,4%) ou num hospital (41,5%), o que estava de acordo com a população-alvo definida como indicação de Pravafenix®: doentes de elevado risco cardiovascular (ou mesmo muito elevado), apresentando dislipidemia complexa insuficientemente controlada apenas com estatinas (terapêutica de segunda linha), necessitando frequentemente de supervisão especializada.

Durante o primeiro ano de seguimento, a taxa de conformidade com as recomendações biológicas recomendadas foi de 33,3% para monitorização renal e mais de 50% para monitorização de creatinina quinase e transaminase. Durante o período de acompanhamento de três anos, a menor proporção de doentes a ser constantemente monitorizados esteve associada à monitorização da depuração de creatinina. No entanto, deve ressaltar-se que o compromisso renal moderado a grave é uma contraindicação do Pravafenix®, em relação ao aumento da creatinina sérica, cuja relevância clínica não está estabelecida. A análise descritiva dos padrões de utilização do Pravafenix® confirmou que na maioria dos casos o Pravafenix® foi tomado durante o jantar conforme recomendado pelo RCM e que a dose diária total foi sempre respeitada, demonstrando a conformidade da utilização de Pravafenix® com as recomendações de minimização do risco.

De um modo geral, este estudo confirma uma relação benefício-risco positiva para Pravafenix®.

A **Tabela 3**, seguinte, resume as características dos quatro estudos como condição de manutenção da AIM (Categoria 1) que cumpriram o critério de seleção definido e avaliados no âmbito deste trabalho (Nº1 - EUPAS11765¹¹; Nº2 - EUPAS11134¹³; Nº3 - EUPAS15411¹⁹; Nº4 - EUPAS13661²¹).

Tabela 3: Características dos estudos de Categoria 1

Nº	População alvo	Fonte dos dados	Países	Amostra	Medicamento	Indicação
1	Medicina Geral Reumatologistas Ortopedistas/ Cirurgiões ortopédicos	Estudo transversal: Recolha de dados primários	França Grécia Itália Portugal	651 Médicos	Tiocolquicosido: Adalgur N® ColtramyI® Moveril® Relmus® Tiocolquicosido Generis®	Tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos
2	Médicos	Recolha de dados secundários	Alemanha Portugal	588 Prescrições (27 médicos - 429 doentes)	Flupirtina: Metanor®	Tratamento da dor aguda em adultos
3	Doentes	Recolha de dados primários	Reino Unido Alemanha Portugal	556 Doentes	Acetonido de fluocinolona: ILUVIEN®	Tratamento de problemas de visão associados ao EMD crónico e prevenção de recidiva em uveíte não infecciosa recorrente que afete o segmento posterior do olho
4	Medicina Geral Cardiologistas Medicina interna Endocrinologistas Doentes	Estudo de coorte: Recolha combinada de dados primários e secundários	Grécia Espanha Portugal	3075 Doentes	Fenofibrato/ Pravastatina: Pravafenix®	Complemento a tratamento dietético e outros tratamentos não farmacológicos, Hiperlipidemia mista em doentes adultos com alto risco cardiovascular

Dois dos quatro estudos de Categoria 1 (como condição de manutenção da AIM) foram dirigidos a médicos especialistas ou clínicos gerais^{11,13}. Um dos quatro estudos foi dirigido a doentes¹⁹ e um estudo incluiu ambos, profissionais de saúde e doentes²¹. Os profissionais de saúde incluídos foram os médicos prescritores dos medicamentos que tinham associado o risco a minimizar. O número de países envolvidos nos estudos variou de 2 a 4, sendo 3 a média de países envolvidos.

Embora todos os estudos tenham incluído Portugal dentro dos países integrantes em análise como critério de seleção, num dos estudos não foi possível registar dados em Portugal devido aos extensos requisitos regulamentares¹³ e em outro estudo, a pandemia COVID-19 foi a principal razão para a fraca inclusão de doentes em Portugal²¹.

No seguimento da **Tabela 3**, é possível observar a continuação do resumo das características dos estudos de Categoria 1, avaliando as MMR e eficácia associada.

Tabela 3: Características dos estudos de Categoria 1 (continuação)

Nº	Risco	MMR em avaliação	Indicador efetividade	Indicador (Tipo)	Implementação MMR	Periodo do estudo	Efetividade MMR
1	Genotoxicidade	DHPC ME PPG	Conhecimento e comportamento dos prescritores relativamente às condições de prescrição	Processo	2014 2015	2016- 2017	Bem sucedida
2	Reações Hepatotóxicas	DHPC ME RCM	Impacto do conhecimento e comportamento dos prescritores na diminuição do risco de hepatotoxicidade	Resultado	2013	2012- 2015	Inconclusiva
3	Aumento da PIO Desenvolvimento de catarata	RCM	Porcentagem da ocorrência de EAs relacionados com os principais riscos comparado com o descrito no RCM	Resultado	2014	2014- 2020	Bem sucedida
4	Distúrbios renais Distúrbios hepatobiliares Colelitíase Pneumopatia intersticial	RCM FI	Parâmetros laboratoriais (monitorização biológica), EAs selecionados e padrão de utilização	Resultado	2011	2016- 2021	Bem sucedida

Abreviaturas: DHPC, *Direct Healthcare Professional Communications* (Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde); ME, materiais educacionais; PPG, plano de prevenção da gravidez; RCM, resumo das características do medicamento; FI, folheto informativo; EMD, Edema Macular Diabético; PIO, Pressão Intraocular.

Dois estudos dos quatro incluídos na amostra desta análise utilizaram dados primários^{11,19}, um estudo utilizou dados secundários¹³ e um estudo combinou dados primários e secundários²¹ para a avaliação da eficácia das MMR implementadas. Dois dos quatro estudos avaliaram medidas de rotina de minimização de risco (RCM, FI)^{19,21}, um avaliou medidas adicionais de minimização de risco (MMRa)¹¹ e um avaliou tanto medidas de rotina de minimização de risco (RCM) como medidas adicionais de minimização de risco (DHPC, ME)¹³. Entre estas MMRa incluem-se DHPC, materiais educacionais para profissionais de saúde (guias), materiais educacionais para doentes e/ou cuidadores (cartões de advertência) e planos de prevenção de gravidez (PPG).

Estas MMR avaliaram-se através de indicadores de processo¹¹ como a receção de materiais, a compreensão, conhecimento, consciencialização sobre utilização e comportamento na prática clínica e através de indicadores de resultado^{13,19,21}, como taxas de reações adversas a medicamentos ou outros resultados relacionados com a segurança do medicamento e a redução do risco através da implementação de MMR. No total, três estudos foram satisfatórios^{11,19,21}, uma vez que o indicador que avaliou a MMR alcançou um resultado pré-estabelecido, o estudo concluiu que a MMR foi satisfatória, não foram necessárias mais MMR ou a MMR foi considerada suficiente, e um foi inconclusivo¹³, uma vez que avaliações semelhantes teriam de ser realizadas para que o quadro completo relativamente à conformidade do RCM e à eficácia das medidas de minimização de risco se tornasse definitiva.

3.2 Estudos pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco (Categoria 3)

Todos os sete estudos analisados nesta secção foram estudos pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco (Categoria 3).

O primeiro estudo de Categoria 3 em análise é o EUPAS8044: *Evaluation of the Effectiveness of Risk Minimisation Measures: A Joint PASS Survey among Health Care Professionals to Assess their Knowledge and Attitudes on Prescribing Conditions of Trimetazidine in Bulgaria, Czech Republic, Estonia, France, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, and Spain*²², um estudo multinacional, transversal, não-intervencional e realizado através de um inquérito anónimo realizado a prescritores, ou potenciais prescritores, como otorrinolaringologistas, oftalmologistas, cardiologistas e outros médicos (medicina geral e familiar, internistas e geriatras) de trimetazidina em 12 países europeus: Bulgária, República Checa, Estónia, França, Hungria, Letónia, Lituânia, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia e Espanha.

Em setembro de 2012, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) restringiu a utilização da trimetazidina (TMZ) a uma terapêutica adicional para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável que não estavam controlados adequadamente, ou eram intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha. Assim, a TMZ deixava de estar indicada em oftalmologia e otorrinolaringologia. Esta informação foi comunicada aos médicos-alvo através de uma DHPC. Este estudo teve então o objetivo de avaliar eficácia das medidas de minimização de risco (MMR) da trimetazidina em relação ao conhecimento, atitude, adesão e comportamento de prescrição dos médicos nos países-alvo, analisando também o padrão real de prescrição de TMZ.

O *endpoint* primário do estudo foi a proporção de médicos que conheciam e prescreviam TMZ, que receberam, compreenderam e concordaram em implementar as informações atualizadas sobre TMZ divulgadas na DHPC. Os objetivos secundários foram determinar o número de prescrições dentro da indicação aprovada e as condições de prescrição em termos de características do doente (idade, género) e informações de prescrição (forma de administração, dosagem, prescrições novas ou repetidas, duração planeada de tratamento, situação de tratamento, motivo para optar pela TMZ, descontinuação para doentes em tratamento com TMZ).

O questionário foi então enviado para 15957 médicos, mas em apenas 3938 a sua receção foi bem sucedida. Entre estes, 2264 aceitaram participar no inquérito. No entanto, 37 médicos foram desconsiderados por estarem ligados a uma empresa farmacêutica ou agência reguladora, 261 foram desconsiderados por não conhecerem a TMZ e 639 foram desconsiderados por não terem prescrito TMZ no último ano. Dos médicos selecionados, 204 médicos optaram por não participar no inquérito. Assim, 1123 médicos receberam e preencheram o questionário (sendo que destes, 83 eram otorrinolaringologistas, 66 eram oftalmologistas, 199 eram cardiologistas e 775 eram clínicos gerais/internistas/geriatras), reportando um total de 7617 prescrições. Os dados relacionados com o conhecimento e atitude de prescrição do médico de TMZ e os dados de prescrição foram registrados.

Utilizando uma amostra de 1123 médicos, a maioria (74,0%) dos médicos presumiu que a angina de peito estável era uma indicação para TMZ. Três quartos (75,7%) destes médicos conheciam a indicação aprovada. Vertigem (62,1%), zumbido (42,5%), diminuição da acuidade visual e distúrbios do campo visual (45,1%) também foram presumidos como indicações aprovadas para TMZ, e os médicos efetivamente prescreveram para essas indicações. Apenas 29,8% dos médicos se lembrava de ter recebido comunicações de MMR sobre a TMZ. A maioria (90,5%) dos médicos manifestou interesse em conhecer e cumprir com as informações de segurança atualizadas. De todas as prescrições, 33,9% foram para terapêutica adicional em doentes com angina de peito estável.

Adicionalmente, um quinto dos otorrinolaringologistas que participaram no estudo não concordavam em implementar as informações de segurança atualizadas, particularmente em França e Portugal. Foram observadas diferenças específicas de cada país no comportamento de prescrição: 95-100% dos otorrinolaringologistas e oftalmologistas foram excluídos na Bulgária, Estónia, Hungria, Letónia, Lituânia e Eslováquia por não conhecerem ou não utilizarem TMZ. Adicionalmente, na Bulgária, República Checa, Estónia, Letónia, Hungria, Roménia e Eslováquia, a percentagem de prescritores que concordava em implementar as informações de segurança mais atuais foi substancialmente mais elevada (98 a 100%) do que em França, Lituânia, Polónia, Portugal e Espanha (86 a 89%). As informações de prescrição indicaram resultados semelhantes: a maioria das prescrições de cardiologistas estavam dentro da indicação aprovada, enquanto os otorrinolaringologistas ou oftalmologistas não prescreviam TMZ ou, se o faziam, as prescrições eram frequentemente *off-label*.

Em suma, os resultados indicaram que existiam diferentes comportamentos de prescrição entre os médicos: aproximadamente dois terços dos otorrinolaringologistas contactados e 80% dos oftalmologistas não prescreveram TMZ e foram, portanto, excluídos. Particularmente na Bulgária e na Hungria, onde a utilização de TMZ foi aprovada para indicações otorrinolaringológicas antes de setembro de 2012, tal pode ser resultado de MMR, embora não se saiba se também foi aplicável a outros países. No entanto, os dados demonstram que apenas uma minoria de todas as prescrições do inquérito foram de otorrinolaringologistas ou oftalmologistas. Adicionalmente, quando a TMZ foi prescrita por estes especialistas, geralmente não estava dentro da indicação aprovada, sugerindo uma falta de conhecimento entre alguns dos prescritores, particularmente em França, Espanha e Portugal, onde o estudo conclui que poderia ser necessária formação adicional.

Entre os cardiologistas, a taxa de exclusão por não conhecer ou prescrever TMZ foi muito menor. Os cardiologistas revelaram um conhecimento considerável e cumprir com as informações de segurança, como demonstrado pelo seu comportamento de prescrição, mas ainda assim o estudo concluiria que seriam desejadas mais melhorias. Assim, as MMR para a prescrição de TMZ foram consideradas limitadas, considerando-se que a melhoria na adesão do médico às informações de segurança da TMZ seria necessária para garantir a segurança do doente.

Concluindo, um número significativo de médicos revelou não ter conhecimento das comunicações de informação de segurança, precisando de ser mais instruídos e seguir as recomendações atualizadas do RCM para melhorar a segurança do doente e os *outcomes* do tratamento. A repetição de comunicações de segurança, o uso de novos modos de comunicação, como vias digitais, mídia e educação médica contínua podem ser algumas outras estratégias para educar e informar os médicos sobre novas informações de segurança. O resultado deste estudo indica a necessidade de desenvolver estratégias mais eficazes para preencher lacunas na comunicação entre agências reguladoras, empresas farmacêuticas e médicos. Melhores práticas de comunicação podem levar a uma melhoria no comportamento do médico em relação à compreensão e implementação de novas informações de segurança na prática clínica e conseqüentemente à melhoria da saúde do doente²³.

No segundo estudo de Categoria 3 em análise, EUPAS6083: *ABILIFY for the Adolescent Bipolar I Mania Indication of Tool Effectiveness Evaluation Strategy*²⁴, um estudo transversal, não-intervencional e que aplicou um inquérito online a profissionais de saúde e doentes/cuidadores em 12 países (Reino Unido, Alemanha, Espanha, Itália, Suécia, Dinamarca, Noruega, Irlanda, Áustria, Portugal, Eslovénia e Grécia/Chipre), 10 deles Estados Membros da UE, tendo a recolha de dados ocorrido em duas fases, a primeira entre 27 julho 2014 e 09 julho 2015 e a segunda entre 10 julho 2015 e 04 janeiro 2016, os objetivos foram avaliar a eficácia das ferramentas de minimização de risco (MR) de ABILIFY analisando o conhecimento e o comportamento dos profissionais de saúde e doentes/cuidadores face às ferramentas de minimização de risco.

ABILIFY (aripiprazol) é indicado para o tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I em adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos. O titular da AIM implementou um plano de gestão de risco (PGR) com duas ferramentas de comunicação de Minimização de Risco (MR); uma brochura de perguntas frequentes para profissionais de saúde e uma brochura informativa para doentes/cuidadores. Após a aprovação do PRAC (Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância da EMA) dos materiais desenvolvidos centralmente, a distribuição da adaptação a nível nacional foi acordada entre os representantes locais do titular da AIM e as autoridades competentes locais, o que resultou numa grande variação nos públicos-alvo, no número de destinatários que recebem as ferramentas de MR e no formato das ferramentas.

A população do estudo incluiu profissionais de saúde, doentes e cuidadores envolvidos no tratamento de episódios maníacos moderados a graves em adolescentes com transtorno bipolar I com ABILIFY. No total, foram enviados 23282 convites iniciais a profissionais de saúde, sendo que 1445 foram enviados em Portugal. O recrutamento de doentes e cuidadores ocorreu por meio de profissionais de saúde. O número total de participantes incluiu 118 profissionais de saúde (8 deles em Portugal), sendo 74 médicos de psiquiatria geral (63%) e 40 pedopsiquiatras (34%), 10 doentes e 6 cuidadores. Os questionários aplicados a profissionais de saúde e aos doentes incluíam principalmente questões de escolha múltipla, com espaço para comentários descritivos opcionais em algumas secções.

O conhecimento das ferramentas de MR foi limitado entre os profissionais de saúde. No entanto, os profissionais de saúde que revelaram tratar um maior número de doentes com ABILIFY eram mais propensos a conhecer as ferramentas. Adicionalmente, as respostas corretas às perguntas aplicadas não foram associadas de forma consistente com a receção das ferramentas de MR pelos profissionais de saúde, o que pode indicar que as questões terão sido respondidas com base no conhecimento clínico pré-existente.

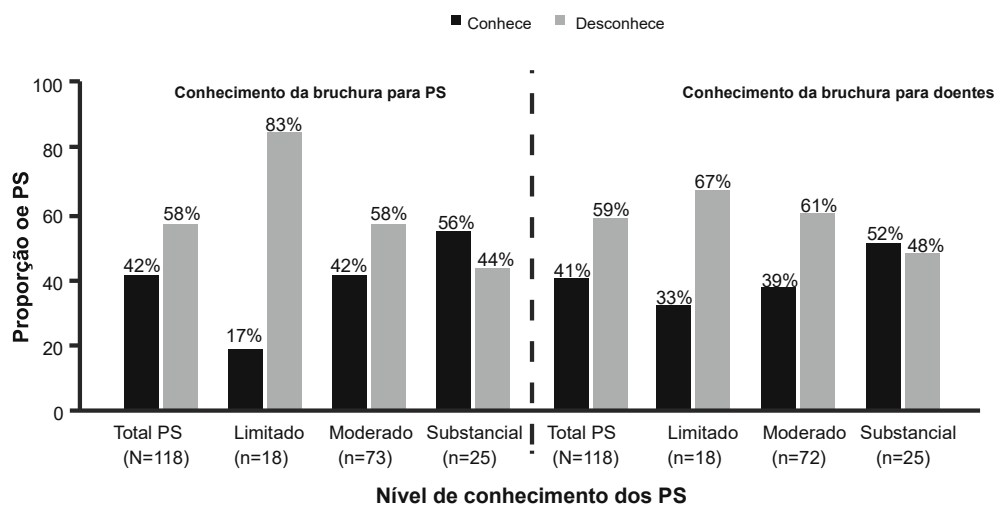
Aproximadamente metade dos profissionais de saúde entrevistados responderam corretamente, o que pode também sugerir alguma suposição nas respostas apresentadas; no entanto, não foi possível avaliá-lo formalmente. Adicionalmente, os resultados sugerem que os profissionais de saúde com mais experiência no tratamento com ABILIFY seriam mais propensos a distribuir a brochura informativa aos doentes/cuidadores e que a distribuição ocorreria principalmente na primeira consulta com o profissional de saúde.

Dos doentes/cuidadores que receberam a brochura informativa, a maioria dos doentes e todos os cuidadores revelaram ter lido a brochura uma vez, totalmente ou parcialmente; no entanto, nenhum entrevistado revelou ter lido a brochura informativa mais do que uma vez. A maioria dos doentes, que leram a brochura informativa, monitorizaram o seu peso durante o tratamento com ABILIFY e demonstraram um comportamento positivo relativamente à notificação aos seus profissionais de saúde sobre potenciais reações adversas medicamentosas e condições pré-existentes. Nenhum dos doentes ou cuidadores revelou ter interrompido o tratamento por iniciativa própria, sem procurar aconselhamento.

As ferramentas de MR de ABILIFY foram distribuídas de forma ampla e abrangente; no entanto, os resultados do estudo demonstraram que as ferramentas apresentavam utilidade e eficácia limitadas no que diz respeito à consciencialização e educação dos profissionais de saúde e dos doentes, pelo que o titular da AIM concluiu que as ferramentas de MR deveriam ser descontinuadas.

O artigo publicado em 2018, *Effectiveness Evaluation of Additional Risk Minimization Measures for Adolescent Use of Aripiprazole in the European Union: Results from a Post-Authorization Safety Study*²⁵ analisa com mais detalhe estes dados, como é possível observar na Figura 4, seguinte.

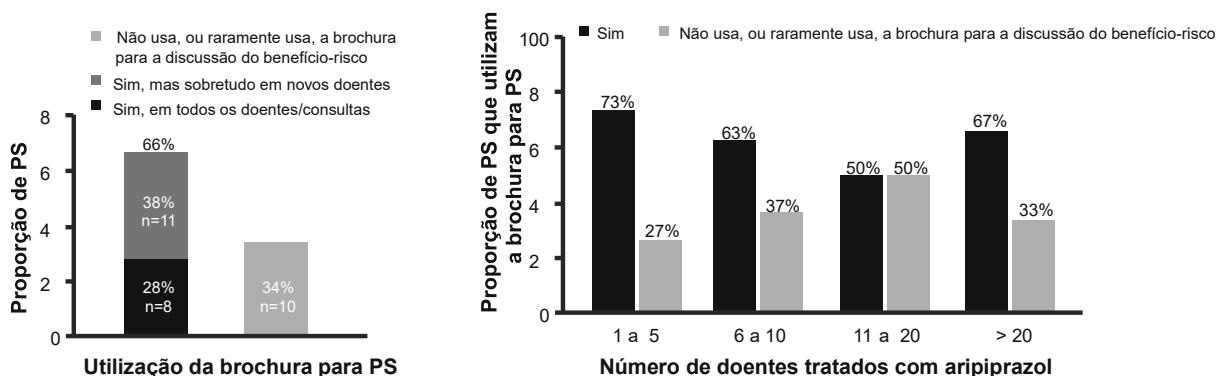
Figura 4: Percentagem de médicos que revelaram ter conhecimento da brochura informativa para profissionais de saúde e para doentes/cuidadores, respetivamente



PS: profissionais de saúde

Assim, 49 dos 118 profissionais de saúde entrevistados (42%) conheciam as ferramentas de MR de aripiprazol; destes 49, 29 profissionais de saúde (59%) leram-nas pelo menos uma vez, e destes 29, 19 profissionais de saúde (66%) utilizaram as ferramentas de MR enquanto discutiam o perfil benefício-risco do aripiprazol com os seus doentes/cuidadores, como observável na Figura 5, abaixo.

Figura 5: Percentagem de médicos que revelaram utilizar a brochura para profissionais de saúde para discutir o perfil benefício-risco do aripiprazol com os doentes/cuidadores

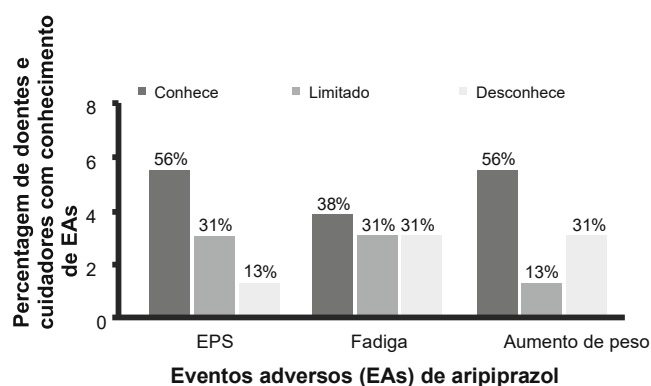


PS: profissionais de saúde

No total, 30 dos 118 profissionais de saúde (25%) conheciam a brochura informativa para doentes/cuidadores e 26 distribuíram-na aos seus doentes/cuidadores, enquanto 7 profissionais de saúde os aconselharam a ler a brochura. No geral, 15 dos 16 doentes/cuidadores (94%) conheciam a brochura informativa e 13 dos 14 doentes/cuidadores (93%) que receberam a brochura, leram-na. Destes 13, 12 (92%) consideraram a brochura informativa útil.

Os 13 doentes/cuidadores que receberam e leram a brochura informativa estavam cientes e tinham bom conhecimento dos riscos associados ao tratamento com aripiprazol, como os sintomas extrapiramidais (EPS) (n=9), a fadiga (n=6) e o aumento de peso (n=9), como observável na Figura 6, abaixo. Destes 13, 5 (38%) monitorizaram o seu peso durante o tratamento com aripiprazol e reportaram potenciais riscos imediatamente ao seu profissional de saúde.

Figura 6: Percentagem de doentes/cuidadores com conhecimento dos EAs de aripiprazol



No entanto, a taxa de resposta ao inquérito foi considerada baixa e a conclusão deste estudo foi que as ferramentas de MR demonstraram utilidade e eficácia limitadas na melhoria da consciencialização e educação dos profissionais de saúde e doentes/cuidadores. Consequentemente, e ainda que o estudo tenha apenas incluído uma pequena amostra, o plano de gestão do risco (PGR) do aripiprazol foi atualizado e as ferramentas de minimização de risco foram descontinuadas.

O seguinte estudo de Categoria 3 em análise, EUPAS7537: *A drug utilisation study in patients treated with EXELON®/PROMETAX® (rivastigmine) transdermal patch*²⁶ é um DUS (*drug utilisation study*), um estudo de segurança pós-autorização (PASS), prospetivo, não-intervencional, multinacional, multicêntrico, de corte e de padrões de prescrição médica e utilização de adesivos Exelon/Prometax pelos doentes, realizado na Alemanha, Grécia, Portugal e Reino Unido. A população total do estudo foi de 659 doentes provenientes de 52 centros, 33 da Alemanha, 7 da Grécia, 4 de Portugal e 8 do Reino Unido.

Exelon/Prometax (rivastigmina) é indicado para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave, havendo 3 doses comercializadas: 4,6 mg/24 h (5 cm²), 9,5 mg/24 h (10 cm²) e 13,3 mg/24 h (15 cm²). As notificações de eventos adversos pós-comercialização revelaram casos de utilização inadequada e erros de medicação, que incluem a utilização de múltiplos adesivos. Assim, para além da distribuição de uma DHPC, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA solicitou o desenvolvimento de um material educacional para ajudar a minimizar a utilização de múltiplos adesivos. O objetivo deste estudo foi assim avaliar a extensão da utilização inadequada de todas as doses de adesivos Exelon/Prometax após a introdução do novo material educacional (Cartão de Memória para o Doente), conforme reportado pelos doentes e/ou cuidadores, e avaliar os padrões de titulação. A estimativa da utilização inapropriada foi estratificada pelas características dos doentes, cuidadores e dos médicos. Os resultados de interesse incluíram a utilização inadequada, padrões de titulação e utilidade reconhecida pelo doente em tratamento com adesivo transdérmico Exelon/Prometax do Cartão de Memória para o Doente (material educacional), que consiste em instruções de utilização do medicamento e numa Folha de Registo de Medicação. Esta ferramenta em papel fornecia espaço para o doente ou cuidador registar diariamente os detalhes da administração do adesivo e incluía instruções para aplicação e remoção do adesivo transdérmico.

Um total de 672 doentes foram selecionados para o estudo e 659 deles foram incluídos. A maior parte dos participantes no estudo (659 doentes) era da Alemanha (287 doentes) e da Grécia (234 doentes). Entre os doentes incluídos no estudo, 614 (93,2%) completaram o período de observação de 28 dias e 429 (65,1%) completaram o estudo. As taxas de conclusão do período de observação de 28 dias e a conclusão do estudo foram mais elevadas na Grécia e em Portugal, em comparação com a Alemanha e o Reino Unido. Dos 70 doentes incluídos em Portugal, todos (100%) completaram o período de observação de 28 dias e 57 doentes (81,4%) completaram o estudo, sendo que 13 doentes (18,6%) descontinuaram o estudo. A média de idades foi de 77,4 anos e a maioria dos doentes (94,1%) tinha ≥ 65 anos. Mais de metade dos doentes (55,7%) estavam na faixa etária de 75 a 84 anos. A proporção de doentes do género masculino para feminino incluídos no estudo foi quase de 1:1. Já o peso médio da população estudada foi de 72,1 kg. Os centros recrutaram doentes que estavam a utilizar ou a mudar a terapêutica para um adesivo transdérmico Exelon/Prometax durante uma consulta regular agendada. Devido à natureza da sua condição (mesmo entre aqueles com demência leve), os doentes teriam de ter um cuidador que estivesse disposto a participar no estudo como condição para a inscrição.

O médico forneceu as Folhas de Registo de Medicação para os doentes e cuidadores preencherem todos os dias durante 28 dias. Poucos dias após a conclusão do período de observação, o médico realizou uma entrevista por telefone para realizar um Questionário de Acompanhamento aos cuidadores dos doentes. As entrevistas telefónicas subsequentes foram realizadas a cada 2 meses durante 10 meses, enquanto o doente continuava em tratamento com o adesivo Exelon/Prometax para avaliar a utilização inadequada, bem como o uso do Cartão de Memória para o Doente, sendo que a duração total da recolha de dados foi de até 11 meses para cada doente.

Neste estudo, a utilização inadequada refere-se ao uso de múltiplos adesivos, colocação incorreta do adesivo e outros usos inadequados. Em média, 2,19 dias percentuais de utilização inadequada foram reportadas no estudo. As principais causas para a percentagem de dias de utilização inadequada foram “problema de adesão do produto” (1,19 dias percentuais), “uso de múltiplos adesivos” (0,31 dias percentuais), “falta de rotação do local de aplicação” (0,31 dias percentuais) e “omissão de dose do medicamento” (0,16 dias percentuais). Entre os países incluídos no estudo, o Reino Unido e a Grécia revelaram níveis relativamente maiores de utilização inadequada de adesivos Exelon/Prometax.

Assim, um total de 170 doentes (27,7%) revelaram utilização inadequada de adesivos transdérmicos de Exelon/Prometax antes do início do estudo. A extensão da utilização inadequada de adesivos Exelon/Prometax antes do estudo foi mais elevada no Reino Unido (34 doentes, 60,7%), seguido da Grécia (93 doentes, 40,8%), Alemanha (38 doentes, 14,6%) e foi mais baixa em Portugal (apenas 5 doentes, 7,1%). Já durante o estudo, 109 doentes (17,8%) revelaram utilização inadequada de adesivos transdérmicos de Exelon/Prometax. A extensão da utilização inadequada de adesivos transdérmicos de Exelon/Prometax durante o estudo foi mais elevada no Reino Unido (15 doentes, 26,8%), seguido da Grécia (49, 21,5%), Alemanha (41, 15,8%) e Portugal (apenas 4 doentes 5,7%).

A utilidade da Folha de Registo de Medicação foi avaliada nos primeiros 28 dias de observação por 612 (99,7%) doentes. A utilidade foi avaliada como extremamente útil por 201 (32,7%) e algo útil por 249 (40,6%) doentes. Os restantes doentes avaliaram como pouco útil/nada útil/sem opinião. O Cartão de Memória para o Doente foi referido por 233 (37,9%) doentes nos primeiros 28 dias de observação. O Cartão de Memória para o Doente foi avaliado como extremamente útil por 126 (20,5%) doentes e algo útil por 91 (14,8%) doentes. Os restantes 16 doentes avaliaram-no como pouco útil/nada útil/sem opinião. A proporção de doentes que necessitaram de consultar o Cartão de Memória foi de aproximadamente 38% (233/614). As possíveis razões consideradas para não consultar novamente as instruções no prazo de 28 dias foram:

- os doentes e/ou cuidadores já têm experiência nas instruções de administração do adesivo;
- as instruções são simples de seguir, uma vez compreendidas;
- os cuidadores aplicam o adesivo e não são afetados por nenhum comprometimento cognitivo.

O perfil demográfico e as características dos doentes incluídos neste estudo eram típicos da doença de Alzheimer. A maioria dos doentes (90%) apresentava gravidade da doença ligeira a moderada. Verificou-se que a generalidade da utilização inadequada (todas as categorias) de adesivos Exelon/Prometax diminuiu de 27,7% antes do estudo para 18% durante o estudo. O uso de múltiplos adesivos observado neste estudo (2,9%) foi inferior à taxa observada no estudo anterior (6,6%) e também à taxa observada “antes do estudo” (3,4%). O uso de múltiplos adesivos não resultou em nenhum evento adverso, exceto num doente que reportou dor de cabeça ligeira. Outras categorias de utilização inadequada relacionadas à “colocação incorreta do adesivo” (3,1%) durante o estudo também diminuíram notavelmente em comparação com o estudo anterior (pelo menos 35%) e “antes do estudo” (7,2%). Entre as diversas categorias de utilização inadequada, a questão da adesão do produto foi responsável pela maior duração da utilização inadequada (1,19% percentual de dias). Entre os quatro países onde o estudo foi realizado, o Reino Unido e a Grécia são os principais contribuintes para a generalidade da utilização inadequada.

Na visita de triagem, 42,0%, 29,6% e 27,4% dos doentes estavam em tratamento com doses de 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h e 13,3 mg/24 h, respetivamente. Dos doentes que titularam a dose de 4,6 mg/24 h para 9,5 mg/24 h, a duração média da titulação foi de 58,4 dias durante o estudo. A maioria dos doentes foi mantida com a dose de 9,5 mg/24 h ou com a dose de 13,3 mg/24 h. O padrão de titulação segue amplamente as instruções recomendadas no RCM do adesivo transdérmico de Exelon/Prometax.

A maioria dos doentes (99,7%) concordou com o uso da Folha de Registo de Medicação durante o período de observação de 28 dias. A Folha de Registo de Medicação foi classificada como “extremamente útil” e “algo útil” por 32,7% e 40,6% dos doentes, respetivamente, e 17,7% dos doentes não consideraram a Folha de Registo de Medicação útil. As instruções de utilização no Cartão de Memória para o Doente foram utilizadas por 37,9% dos doentes nos primeiros 28 dias, entre os quais, 20,5% e 14,8% dos doentes consideraram-no “extremamente útil” e “algo útil”, respetivamente.

Este estudo foi realizado 6 meses após o lançamento do adesivo transdérmico de 13,3 mg/24 h (15 cm²) e/ou do novo Cartão de Memória para o Doente (compreendendo as instruções de utilização do medicamento e uma Folha de Registo de Medicação), sendo que os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido para o adesivo transdérmico Exelon/Prometax.

Assim, este estudo observacional estabeleceu a eficácia do material educacional (Cartão de Memória para o Doente e Folha de Registo de Medicação) na abordagem da utilização inadequada (incluindo subcategorias) em doentes com demência para todas as doses de adesivos transdérmicos Exelon/Prometax (4,6 mg/24 h, 9,6 mg/24 h, e 13,3 mg/24 h). Os resultados do estudo indicam assim que a ferramenta de minimização do risco (Cartão de Memória para o Doente incluindo a Folha de Registo de Medicação) parece ser eficaz na limitação da utilização inadequada de adesivos transdérmicos Exelon/Prometax.

Os padrões de titulação dos adesivos transdérmicos Exelon/Prometax de uma dose mais baixa para uma dose mais alta foram mantidos em grande parte em linha com as diretrizes de dosagem recomendadas. As observações deste estudo estão de acordo com a segurança e tolerabilidade estabelecidas dos adesivos transdérmicos Exelon/Prometax.

No estudo de Categoria 3 em análise EUPAS28367: *A Multicenter, Multinational, Observational Study to Collect Information on Safety and to Document the Drug Utilization of Fampyra® When Used In Routine Medical Practice (LIBERATE)*²⁷, um estudo pós-comercialização, prospectivo, multicêntrico, multinacional e observacional de doentes com Esclerose Múltipla (EM) em tratamento com Fampyra (fampridina) na prática médica diária, o objetivo primário foi a recolha de dados de segurança adicionais, incluindo a taxa de incidência de convulsões e outros eventos adversos (EAs) de especial interesse de doentes em tratamento com Fampyra na prática clínica de rotina, que é indicado para a melhoria da marcha em doentes adultos com esclerose múltipla, com disfunções da marcha.

Os objetivos secundários deste estudo foram caracterizar os padrões de utilização de Fampyra na prática clínica de rotina, avaliar a eficácia das medidas de minimização de risco conforme descrito no plano de gestão do risco (PGR) de Fampyra, avaliar a mudança ao longo do tempo na avaliação auto-reportada pelos doentes relativamente ao impacto físico e psicológico da EM durante o tratamento com Fampyra e avaliar a mudança ao longo do tempo na avaliação médica da capacidade de locomoção em doentes com EM em tratamento com Fampyra. Esta análise irá focar-se na taxa de incidência de convulsões e outros eventos adversos de especial interesse, na caracterização de padrões de utilização de Fampyra na prática clínica de rotina e na avaliação da eficácia das medidas de minimização de risco conforme descrito no plano de gestão do risco (PGR) de Fampyra.

O estudo foi realizado em 201 centros clínicos de 13 países (Argentina, Canadá, República Checa, França, Alemanha, Irlanda, Israel, Líbano, Países Baixos, Noruega, Portugal, Espanha e Emirados Árabes Unidos). Os países foram selecionados com base no estado da autorização de introdução no mercado e na disponibilidade comercial de Fampyra.

Este estudo foi realizado em doentes com EM aos quais foi prescrito Fampyra na prática clínica de rotina de acordo com a indicação aprovada, incluindo doentes aos quais tinha sido recentemente prescrito Fampyra, mas que ainda não tinham iniciado o tratamento, e que deram consentimento informado por escrito para a inclusão no estudo. Os dados foram recolhidos no momento da inclusão do doente, que foram acompanhados até 12 meses após a inclusão. Um total de 4646 doentes foram incluídos na análise de segurança. Um total de 3051 doentes eram do género feminino (65,7%) e 1595 doentes (34,3%) eram do género masculino. A mediana de idade foi de 52,6 anos; 4057 doentes (87,3%) tinham menos de 65 anos de idade e 589 doentes (12,7%) tinham ≥ 65 anos de idade.

Um total de 52,7% dos doentes reportaram eventos adversos e 6,0% dos doentes reportaram eventos adversos graves. 35% dos eventos adversos foram considerados relacionados com Fampyra e 0,8% dos eventos adversos graves foram considerados relacionados com Fampyra. Os eventos adversos mais reportados (em mais de $\geq 2,0\%$ dos doentes) foram tonturas, insónias, infeções do trato urinário, parestesia, dor de cabeça, náuseas, distúrbios do sono, queda, alterações do equilíbrio, surto de EM, vertigens e espasmos musculares. A maioria destes eventos são reações adversas conhecidas e descritas no RCM de Fampyra ou estiveram relacionadas com a doença subjacente (EM).

A natureza e o tipo de eventos adversos de especial interesse notificados foram também consistentes com o perfil de segurança conhecido do Fampyra. Os resultados de segurança em doentes com história de convulsão, em doentes com compromisso renal e em doentes em tratamento concomitante com medicamentos contendo fampridina (4-aminopiridina), inibidores do Transportador Orgânico de Catião 2 (TOC2) e substratos de TOC2, medicamentos para redução do limiar convulsivo, antiepilépticos ou anticonvulsivantes e/ou imunomoduladores foram consistentes com o perfil de segurança conhecido. Adicionalmente, os resultados de segurança em doentes com idade ≥ 65 anos, doentes que tomaram mais do que a dose diária recomendada (sobredosagem) e em doentes com exposição de 12 meses ao Fampyra (segurança a longo prazo) foram também consistentes com o perfil de segurança conhecido do Fampyra.

Dos 4646 doentes, 32 doentes (0,7%) reportaram eventos relacionados com convulsões. Destes 32 doentes, apenas 17 apresentaram eventos reais de convulsão, incluindo epilepsia (8 doentes, 0,2%), convulsão (5 doentes, 0,1%), crise tónico-clónica generalizada (2 doentes, < 0,1%), crise parcial e pequeno mal epilético (1 doente cada, < 0,1%).

A maioria dos doentes foi avaliada para avaliação neurológica da marcha entre 14 e 30 dias de tratamento com Fampyra. O tempo mediano desde a primeira dose até à última avaliação da marcha e o tempo mediano desde a última avaliação da marcha até à descontinuação do tratamento devido à falta de eficácia foram de 15,0 dias. As análises das pontuações de impacto físico e das pontuações de impacto psicológico apoiam a melhoria a longo prazo dos sintomas da EM em doentes que estiveram em tratamento por um período mais prolongado (até 12 meses). Da mesma forma, a capacidade da marcha ao longo do tempo também foi significativamente superior em doentes que estiveram em tratamento por um período mais longo (até 12 meses).

A revisão e análise dos eventos notificados no estudo demonstraram que a natureza e o tipo de eventos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para Fampyra e que os eventos de convulsão com a utilização de Fampyra são raros, não se considerando que tenham um impacto significativo no perfil benefício-risco de Fampyra. O risco está bem caracterizado, com gestão eficaz através do RCM, FI e acompanhamento médico. De um modo geral, a análise dos eventos neste estudo não identificou quaisquer novas preocupações de segurança. Assim, a revisão e análise dos dados disponíveis sobre a utilização do medicamento Fampyra demonstraram que a maioria dos médicos prescreveu Fampyra de acordo com a indicação aprovada, tendo seguido e cumprido com as contra-indicações e recomendações em caso de convulsão. Os benefícios clínicos foram geralmente avaliados 2 a 4 semanas após o início do tratamento com Fampyra.

Deste modo, o titular da AIM concluiu que o atual RCM aprovado contém informação suficiente para informar os médicos responsáveis pelo tratamento e os doentes sobre o perfil de segurança de Fampyra e portanto que as medidas de rotina de minimização do risco através do RCM e FI do medicamento revelam ser eficazes. Adicionalmente, os benefícios clínicos do tratamento a longo prazo com Fampyra foram confirmados e consistentes com o que foi reportado anteriormente em doentes com EM.

O estudo de Categoria 3 em análise, EUPAS6987: *Viread Observational, Cross-Sectional Drug Utilisation Study in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis B*²⁸, um DUS (*Drug Utilization Study*), observacional, não-intervencional e transversal, abordou as recomendações seguidas na utilização de Viread em países europeus onde a indicação pediátrica (12-18 anos) estava autorizada e Viread era comercializado, nomeadamente na Áustria, Bélgica, Bulgária, Dinamarca, Escócia, Estónia, França, Alemanha, Hungria, Itália, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia, Espanha, Suécia e Reino Unido. O estudo foi realizado em três fases, no primeiro trimestre de 2015, no segundo trimestre de 2016 e no quarto trimestre de 2017.

Após a aprovação da indicação pediátrica (de 12 a menos de 18 anos) de Viread (tenofovir disoproxil fumarato; TDF) para o tratamento da hepatite B crónica em novembro de 2012, este Estudo de Utilização de Medicamento (DUS) foi projetado para avaliar se os médicos que prescreveram Viread a doentes pediátricos com infeção crónica da hepatite B na Europa seguiram as recomendações indicadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Viread e das brochuras educacionais. O estudo avaliou se os médicos utilizavam as doses aprovadas de Viread e em conformidade com as recomendações no que diz respeito à monitorização da função renal e ao tratamento de anomalias renais e ósseas nesta população de doentes.

Assim, o objetivo primário foi descrever as características dos doentes com hepatite B crónica com menos de 18 anos tratados com Viread na Europa, enquanto os objetivos secundários foram descrever a monitorização da função renal e da densidade mineral óssea no pré-tratamento e durante o tratamento; e determinar se uma abordagem multidisciplinar era adotada na gestão de doentes pediátricos, incluindo na toxicidade renal e óssea.

Foram enviados convites para preenchimento de um questionário online durante um período de 3 anos, em 3 fases anuais (1º trimestre de 2015, 2º trimestre de 2016 e 4º trimestre de 2017), a médicos de várias especialidades, como hepatologia, gastroenterologia, pediatria, hepatogastroenterologia, hepatogastroenterologia pediátrica, medicina interna e doenças infecciosas, com prática clínica na Europa em doentes pediátricos com hepatite B crónica. As fases consistiram num período de dois a três meses em que os entrevistados foram convidados, selecionados para elegibilidade e finalmente preencheram o questionário do estudo.

O número de doentes com menos de 18 anos que iniciam a terapêutica com Viread é em grande parte desconhecido. No entanto, como se esperava que este número fosse baixo, incluiu-se o maior número possível de médicos entrevistados, a fim de maximizar a representação dos doentes. Na fase 3, foram contactados 5557 médicos em toda Europa, incluindo 21 membros da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN). No total, foram 189 médicos entrevistados de 7 países incluídos na análise da fase 3. O tamanho final da amostra na fase 3 foi semelhante ao da fase 2 (190 médicos entrevistados de 4475 médicos) e superior ao da fase 1 (160 médicos entrevistados de 7215 médicos). O número de participantes comuns entre as fases 2 e 3 foi superior ao da fase anterior. Houve um total de 63 entrevistados comuns entre as fases 2 e 3. Em todas as fases, houve um total de 16 participantes comuns. No total, entre as três fases do estudo, foram entrevistados 539 médicos. Todos os doentes na Europa que iniciaram a terapêutica com Viread em qualquer idade inferior a 18 anos eram elegíveis para que os seus dados fossem comunicados pelos médicos.

Os médicos reportaram um número médio mais elevado de doentes pediátricos com hepatite B crónica na 3ª fase do estudo (F1: 10, F2: 11, F3: 29). Entre os médicos que tratavam doentes pediátricos com hepatite B crónica com Viread na fase 3, 94% revelaram prescrevê-lo a doentes com idades entre 12 e 18 anos e 61% prescrevem-no a crianças com menos de 12 anos de idade. A proporção de médicos que revelaram fazer sempre testes para coinfeção por VIH permaneceu consistente em todas as três fases (F1: 83%, F2: 83%, F3: 84%). A grande maioria dos médicos também considerou sempre os valores de ALT (F1: 80%, F2: 84%, F3: 83%), estado de HBeAg (F1: 79%, F2: 83%, F3: 80%), níveis de ADN do HBV (F1: 74%, F2: 84%, F3: 81%), insuficiência renal existente (F1: 79%, F2: 84%, F3: 79%) e uso concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos (F1: 70%, F2: 75%, F3: 70%) antes de iniciar o tratamento com Viread, e estes dados não mudaram substancialmente ao longo do tempo. Nas três fases do estudo, de 2015 a 2017, os níveis detectáveis de ADN do HBV (F1: 82%, F2: 86%, F3: 85%), pontuações de ALT persistentemente elevadas (F1: 73%, F2: 81%, F3: 76%), evidências histológicas de inflamação ativa e/ou fibrose (F1: 65%, F2: 72%, F3: 68%) e HBeAg positivo (F1: 53%, F2: 61%, F3: 63%) permaneceram todos como fatores importantes que contribuíram para a decisão de iniciar o tratamento com Viread.

Aproximadamente a mesma proporção de médicos revelou prescrever sempre Viread a doentes com hepatite B crónica entre 12 e menos de 18 anos de idade e peso ≥ 35 kg a dose recomendada (comprimidos de 245 mg por dia) nas três fases (F1: 30%, F2: 31%, F3: 36%). Houve um aumento na proporção de médicos que revelaram prescrever algumas vezes esta dose entre as fases 1 e 2, tendo posteriormente permanecido constante na terceira fase (F1: 27%, F2: 43%, F3: 44%). A proporção de médicos que indicaram nunca prescrever o comprimido diário de 245 mg diminuiu ao longo do tempo (F1: 24%, F2: 12%, F3: 8%).

A função renal foi sempre monitorizada antes do início do tratamento com Viread por 81% dos médicos, o que representou uma diminuição moderada nas três fases (F1: 91%, F2: 86%, F3: 81%). Na fase 3, nos primeiros 3 a 6 meses após o início do tratamento com Viread, 54% dos médicos afirmaram que iriam monitorizar a função renal pelo menos uma vez por mês e 37% iriam monitorizar a cada 2 a 3 meses. Embora estes resultados representem um declínio na proporção de médicos a monitorizar a função renal pelo menos uma vez por mês entre as diferentes fases (F1: 77%, F2: 57%, F3: 54%), também se verificou um ligeiro aumento na monitorização da função renal a cada 2-3 meses (F1: 21%, F2: 39%, F3: 37%). Mais médicos reportaram observar toxicidade renal em doentes com idade entre 12 e menos de 18 anos (F1: 39%, F2: 53%, F3: 57%) do que em doentes com idade inferiores a 12 anos (F1: 32%, F2: 45%, F3: 47%). Quando observada toxicidade renal, a maioria dos médicos indicou sempre que aumentava a frequência do monitorização da função renal após a sua deteção (F1: 66%, F2: 72%, F3: 69%) e/ou consultava sempre um nefrologista (F1: 53%, F2: 53%, F3: 52%). Estas práticas de gestão de doentes não mudaram substancialmente ao longo do tempo e foram consistentes com as recomendações indicadas no RCM.

Para a fase final de análise dos questionários, cerca de metade (F3: 52%) dos médicos entrevistados revelaram que monitorizavam regularmente a densidade mineral óssea (DMO) em doentes com 12 anos ou mais, e mais de um terço (F3: 38%) revelaram que monitorizavam regularmente a densidade mineral óssea em crianças com menos de 12 anos de idade. Estes dados não representaram uma mudança em relação às duas primeiras fases do estudo na faixa etária mais avançada (F1: 49%, F2: 52%, F3: 52%), mas representaram um ligeiro aumento na monitorização em doentes na faixa etária mais jovem (F1: 23%, F2: 35%, F3: 38%). A frequência da monitorização da DMO não se alterou entre as fases; a maioria dos médicos revelou que o fazia a cada 6 ou 12 meses (F1: 26%, F2: 26%, F3: 28% e F1: 49%, F2: 49%, F3: 55%, respetivamente). Mais médicos revelaram observar anomalias ósseas na fase 3 do que nas fases anteriores em crianças de 12 a menos de 18 anos (F1: 33%, F2: 45%, F3: 54%) e em crianças com menos de 12 anos (F1: 27%, F2: 42%, F3: 43%). Tal como em outras fases, a maioria dos médicos na fase 3 revelou que sempre ou com regularidade consultariam um endocrinologista ou nefrologista quando fossem observadas anomalias ósseas (F1: 96%, F2: 96%, F3: 97%), de acordo com recomendações indicadas no RCM.

Assim, o objetivo deste estudo de utilização de medicamento (DUS) foi descrever o uso de Viread e as práticas associadas à gestão de doentes pediátricos com hepatite B crónica na Europa em relação às recomendações do RCM em vigor. Para tal, os participantes dos países europeus incluídos preencheram questionários sobre várias questões importantes sobre a gestão dos cuidados de saúde de doentes com hepatite B crónica em tratamento com Viread. Os médicos entrevistados na fase 3 reforçaram que tinham mais doentes pediátricos com hepatite B crónica nos seus consultórios em comparação com aqueles que participaram na primeira fase, e mais médicos na fase 3 revelaram tratar crianças de 12 a menos de 18 anos, bem como doentes com menos de 12 anos de idade. Na faixa etária e peso aprovados, a maioria dos médicos indicou que utilizava sempre ou regularmente a dose recomendada. A grande maioria dos médicos revelou fazer a realização de testes apropriados antes de iniciar o tratamento com Viread, bem como durante o tratamento.

Uma proporção crescente de médicos revelou observar anomalias ósseas e renais ao longo das três fases do estudo. Não foi possível determinar a razão para tal, mas pode estar relacionado com o facto de alguns médicos terem atendido mais doentes com hepatite B crónica, alguns estarem a monitorizar com mais frequência do que o recomendado, ou de os doentes poderem de facto apresentar mais anomalias à medida que estão em tratamento prolongado com Viread.

Em geral, os dados das três fases deste estudo indicam que as práticas reportadas pelos médicos estão alinhadas com as indicações do RCM. Em particular, os médicos revelaram que avaliaram adequadamente os seus doentes pediátricos com hepatite B crónica antes do início do tratamento com Viread, monitorizando regularmente os seus doentes em relação à toxicidade óssea e renal e consultando especialistas aquando da observação de anomalias renais ou ósseas.

Paralelamente, o estudo de Categoria 3, EUPAS7814: *An Observational, Drug Utilization Study of Viread® in Children and Adolescents with HIV-1 Infection*²⁹, um DUS (*Drug Utilization Study*) observacional, não-intervencional, retrospectivo, de coorte, incluiu dados de 13 coortes em 12 países europeus, Bélgica, Dinamarca, Irlanda, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia, Espanha, Suécia e Reino Unido.

Em novembro de 2012, a Comissão Europeia adotou uma decisão sobre o pedido de extensão das indicações de Viread para incluir crianças e adolescentes com infeção pelo VIH-1 com idade entre 2 e menos de 18 anos e adolescentes com infeção crónica por hepatite B com idade entre 12 e menos de 18 anos.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Viread (tenofovir disoproxil) atualizado em novembro de 2012 para as diferentes formulações de Viread continha informações relevantes para prescritores de doentes pediátricos, incluindo as indicações e doses aprovadas de Viread, e recomendações sobre a monitorização da função renal e gestão de problemas renais e ósseos. Adicionalmente, foi desenvolvida uma brochura educacional específica para a utilização de Viread em crianças e adolescentes com infeção por VIH-1, para utilização por prescritores de doentes pediátricos infetados por VIH-1, como ferramenta de minimização de risco.

O racional para a elaboração deste estudo foi inicialmente avaliar as características dos doentes pediátricos tratados com Viread antes e após a aprovação da indicação pediátrica em novembro de 2012, e avaliar como os médicos prescreviam Viread para crianças e adolescentes, incluindo a utilização *off-label* em grupos de doentes dos 0 a menos de 2 anos, a fim de determinar a eficácia das medidas de minimização de risco, ou seja, o RCM e a brochura educacional.

Após a fusão de dados de 2015 em suporte ao primeiro relatório intercalar, tornou-se evidente que havia um grande número de crianças e adolescentes em tratamento com combinações de dose fixa contendo tenofovir disoproxil, que não estavam aprovadas para uso pediátrico na Europa. Os dados sobre as características destes doentes foram reportados como parte de um relatório suplementar em 2016. Seguindo as recomendações do relatório, foram adicionadas como objetivo secundário deste estudo as descrições das características desta população, monitorização renal e óssea após o início desses regimes e eventos adversos.

Assim, este estudo teve como objetivo primário descrever as características dos doentes infetados pelo VIH-1 com menos de 18 anos de idade tratados com Viread na Europa, para avaliar a gestão clínica e o resultado de marcadores bioquímicos renais e ósseos \geq Grau 3, valores confirmados de fosfato sérico $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) no grupo em tratamento pós-aprovação e RAMs graves em doentes em tratamento com Viread para determinar se estavam a ser geridos de acordo com o RCM, e para comparar as características dos doentes infetados pelo VIH-1 com menos de 18 anos de idade em tratamento com Viread, durante e a cada ano após a aprovação da indicação pediátrica de Viread. Já os objetivos secundários do estudo consistiram em avaliar e descrever as características de doentes infetados pelo VIH-1 com menos de 18 anos de idade em tratamento com regimes baseados em tenofovir disoproxil fumarato (TDF), incluindo utilização *off-label* de combinações de dose fixa contendo TDF à data da aprovação pediátrica de Viread, para avaliar a monitorização e o resultado de marcadores bioquímicos renais e ósseos \geq Grau 3 e RAMs graves em doentes em tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF.

A população do estudo incluiu crianças e adolescentes infetados pelo VIH-1 com menos de 18 anos de idade (incluindo utilização *off-label* em doentes com menos de 2 anos) em tratamento com Viread e/ou combinações de dose fixa contendo TDF na Europa após novembro de 2012.

Os doentes nas coortes foram acompanhados até serem transferidos para cuidados de adultos, cuja idade média variou de acordo com o país. As coortes estimaram que um total de 250 doentes em tratamento com Viread pré-aprovação pediátrica continuaram com o tratamento pós-aprovação ou iniciaram Viread pós-aprovação pediátrica, o que contribuiu para a fusão de dados em 2017. O estudo também incluiu aproximadamente 750 doentes em tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF antes ou depois da data de aprovação de Viread na população pediátrica.

Esta terceira e última fusão de dados incluiu dados recolhidos retrospectivamente até janeiro de 2017 (última data de inclusão de dados) de 13 coortes em 12 países europeus. O número de crianças em tratamento com Viread à data de aprovação ou após aprovação pediátrica aumentou de 208 em 2016 para 253 em 2017. Da mesma forma, o número de doentes que em tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF à data de aprovação ou após a data de aprovação pediátrica de Viread aumentou de 647 para 745. Para este estudo, que incluiu uma fusão de dados realizada entre janeiro e março de 2017, os dados demonstram que Viread era prescrito em vários países da Europa para tratar a população pediátrica com VIH e sugerem que a monitorização da função renal e óssea antes e depois do início do tratamento melhorou de um modo geral nos doentes que iniciaram Viread no período de pós-aprovação pediátrica *versus* o período de pré-aprovação pediátrica. Nenhuma alteração substancial na monitorização foi esperada entre as fusões de dados de 2016 e 2017.

Os resumos das práticas de monitorização descrevem a proporção de crianças que tiveram monitorização renal e óssea ≤ 30 dias e nos 6 meses antes do início do tratamento com Viread e ≤ 3 meses após início do tratamento. Aproximadamente 25% dos doentes tiveram avaliações de fosfato sérico e cálcio sérico (52 e 60 doentes, respetivamente), e 38% tiveram avaliações de creatinina sérica (87 doentes) ≤ 30 dias antes do início do tratamento com Viread e foram maiores quando a janela foi estendida para 6 meses antes do início do tratamento com Viread; uma proporção maior de doentes foi sujeito a monitorização renal (55% de creatinina sérica e 39% de fosfato sérico, 125 e 89 doentes, respetivamente) e monitorização óssea (39% de cálcio sérico, 88 doentes) dentro de ≤ 3 meses após o início do tratamento com Viread. Estas proporções permaneceram estáveis ao longo dos períodos do estudo. A monitorização melhorou nos doentes que iniciaram Viread pós-aprovação pediátrica (47%, 36 doentes) em comparação com o grupo pré-aprovação pediátrica (30%, 45 doentes); a creatinina sérica foi medida em 49% dos doentes no grupo de pré-aprovação pediátrica (73 doentes) e aumentou para 68% dos doentes (52 doentes) que iniciaram Viread após a aprovação pediátrica. Menos doentes iniciaram o tratamento com Viread após a aprovação pediátrica do que antes da aprovação pediátrica. A monitorização laboratorial após o início do tratamento com Viread pareceu ser consistente com uma mediana de três meses entre cada uma das medidas séricas renais e ósseas selecionadas, tanto no grupo pré-aprovação pediátrica como no grupo pós-aprovação pediátrica. Tendências semelhantes foram observadas nos doentes em tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF.

No geral, os eventos de segurança de Grau 3 ou 4 relacionados com os resultados laboratoriais permaneceram pouco frequentes. Dos 62 doentes com dados laboratoriais disponíveis e em tratamento com uma dose aprovada de Viread antes da aprovação pediátrica, houve apenas um evento laboratorial de creatinina sérica de Grau 3, seis eventos de fosfato sérico de Grau 3 e um evento de cálcio sérico. Cinco dos seis acontecimentos de Grau 3 com fosfato sérico foram notificados após 24 meses de tratamento com Viread. Não foram observados novos eventos laboratoriais de fosfato, cálcio ou creatinina sérica de Grau 3 em doentes que iniciaram Viread desde que ocorreu a segunda fusão de dados. Continuou a não haver resultados de marcadores bioquímicos renais ou ósseos de Grau 3 ou superior reportados entre doentes pediátricos que iniciaram Viread no período pós-aprovação pediátrica, tenha sido numa dose aprovada ou não e, portanto, não ocorreram consultas de seguimento relacionadas à gestão clínica ou consultas médicas.

Novos eventos entre os 253 doentes que iniciaram tratamento com Viread com dados clínicos disponíveis, incluíram um doente no grupo de dose pré-aprovada com baixo teor de fosfato sérico. No grupo de dose pós-aprovação, ocorreram cinco novos casos clínicos não graves de eventos adversos (alterações nos níveis de vitamina D, creatinina elevada, alterações renais não especificadas, proteinúria e náuseas), três dos quais foram resolvidos e o tratamento com Viread manteve-se em todos os casos, exceto para dois, onde outros fatores não relacionados levaram à descontinuação do medicamento.

A adesão às orientações posológicas do RCM não foi seguida de forma consistente entre os doentes que iniciaram Viread antes da indicação pediátrica ser concedida pela UE; contudo, no período pós-aprovação, a maioria dos doentes (64%) estava em tratamento com uma dose aprovada, 8% estava em tratamento com uma dose não aprovada, enquanto 28% tinham dados em falta sobre peso/dose e, portanto, não puderam ser avaliados quanto à adequação da dose. Cinco crianças com menos de 2 anos de idade (todas da coorte do Reino Unido/Irlanda) foram anteriormente notificadas como tendo recebido Viread apenas no período de pré-aprovação e as dosagens foram desconhecidas.

As tendências observadas no grupo de tratamento com Viread refletiram-se em crianças tratadas com utilização *off-label* de combinações de dose fixa contendo TDF. Embora as crianças a quem foram prescritas combinações de dose fixa contendo TDF tenham continuado a receber tratamento semelhante ao dos doentes que iniciaram tratamento com Viread, a idade média no início do tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF era superior (13,8 anos) do que aquelas que iniciaram o tratamento com Viread (10,5 anos).

A monitorização da bioquímica renal e óssea foi pouco frequente, com pouco mais de metade dos doentes monitorizados quanto à creatinina e monitorização menos frequente do fosfato e do cálcio sérico no prazo de 3 meses após o início do tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF. Como a utilização das combinações de dose fixa contendo TDF em pediatria era *off-label*, não existia nenhuma informação no RCM para orientar o tratamento ou as práticas de monitorização em crianças. A natureza e frequência das RAMs laboratoriais e clínicas não foram diferentes daquelas com Viread; o número de eventos adversos ósseos e renais foi pouco frequente e semelhante ao do tratamento com Viread. Menos doentes descontinuaram combinações de dose fixa contendo TDF (16%, 118 doentes) no último seguimento em comparação com Viread (32%, 82 doentes). Entre aqueles que descontinuaram o medicamento, a maioria dos doentes em tratamento com Viread ou combinações de dose fixa contendo TDF completaram pelo menos um ano de tratamento antes da descontinuação. Para os doentes que descontinuaram o medicamento, 37% dos doentes (30 doentes) em tratamento com Viread revelaram o desejo de alterar para um tratamento simplificado, em comparação com apenas 19% dos doentes com combinações de dose fixa contendo TDF (22 doentes) que revelaram o mesmo motivo para a descontinuação. Apesar do uso *off-label* prevalente de combinações de dose fixa contendo TDF, não houve nenhuma tendência preocupante nos resultados de segurança renal e óssea, o que refletiu o observado com a exposição a Viread e aparentemente alguns doentes optavam por um regime de combinações de dose fixa para alcançar um tratamento simplificado. Nem os grupos expostos a Viread nem a combinações de dose fixa contendo TDF aderiram totalmente às diretrizes de monitorização de alterações renais ou ósseas antes e após o início do tratamento. No entanto, os eventos adversos renais e ósseos reportados foram pouco frequentes.

O estudo caracterizou tanto Viread como combinações de dose fixa contendo TDF para o tratamento do VIH-1 entre populações pediátricas com menos de 18 anos de idade no início do tratamento. Em comparação com a segunda fusão de dados que reportou 208 crianças em tratamento com Viread, o número acumulado subiu para 253. No entanto, um número muito maior estava em tratamento com combinações de dose fixa contendo TDF e aumentou de 341 doentes em 2015 para 745 doentes em

2017, apesar destas formulações não estarem aprovadas para utilização pediátrica no momento da fusão dos dados. Os regimes simplificados, que podem incluir a mudança para regimes de comprimidos únicos para o VIH, podem ser um fator significativo na gestão do VIH a longo prazo. Até as recomendações de dosagem do RCM terem sido publicadas com a aprovação de Viread na população pediátrica, 16% dos doentes pediátricos (26 de 163 doentes) iniciaram doses não aprovadas do medicamento. Este padrão parece ter melhorado no período pós-aprovação pediátrica, onde 8% dos doentes (7 de 90 doentes) estavam em tratamento com uma dose *off-label*.

Os eventos adversos laboratoriais renais (creatinina e fosfato) e ósseos (cálcio) de grau 3 ou 4 foram muito frequentes, variando de 0 a 6 eventos ao longo do período cumulativo de doentes. Os resultados relacionados à deteção de eventos adversos laboratoriais mostraram que a maioria dos eventos foi resolvida sem necessidade de descontinuação do tratamento de Viread. Nenhum evento preencheu os critérios para a avaliação da gestão clínica e do resultado de quaisquer marcadores bioquímicos renais e ósseos de grau 3 e confirmou os valores de fosfato sérico de < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) no grupo de tratamento pós-aprovação pediátrica com Viread. A proporção de testes dentro de 30 dias até seis meses antes do início do tratamento com Viread/combinções de dose fixa contendo TDF e 3 meses após o início do tratamento foi menor do que o esperado, mas melhorou nos doentes que estavam no início do tratamento com Viread após a aprovação pediátrica e foi mais alta para a monitorização de creatinina. Também houve grandes variações entre os métodos, o que pode refletir diferenças nas práticas/recursos locais disponíveis. A monitorização renal e óssea ocorreu com menos frequência do que o esperado de acordo com as orientações do RCM de Viread, mas eventos significativos relacionados com a função renal e óssea foram pouco frequentes.

Com dados em alguns doentes que remontam a quase uma década de exposição a Viread, os dados observacionais não sinalizaram quaisquer preocupações de segurança renal ou óssea na população pediátrica, de um modo geral, fornecendo suporte para o perfil de segurança da utilização prolongada de medicamentos contendo TDF para o tratamento do VIH-1.

Finalmente, o último estudo de Categoria 3 em análise, EUPAS30451: *Hemlibra Survey to Prescribers and Patients/Carers to Evaluate Awareness, Knowledge and Compliance to Additional Risk Minimization Measures*³⁰, é um estudo de segurança pós-autorização multinacional, transversal, não-intervencional e que aplicou um inquérito anónimo sob a forma de questionários online a médicos prescritores de consultórios e hospitais e aos seus doentes e/ou cuidadores em 11 países europeus (Áustria, Bélgica, República Checa, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polónia, Portugal, Espanha e Reino Unido). Foram escolhidos países de diferentes partes da Europa de forma a que estivessem representadas diferentes regiões geográficas e sistemas de saúde.

Hemlibra (Emicizumab) é um anticorpo monoclonal humanizado modificado da imunoglobulina G4 (IgG4) com uma estrutura de anticorpo biespecífico. Em doentes com hemofilia A, Hemlibra liga o fator IX ativado e o fator X para restaurar a função do FVIIIa em falta, necessário para uma hemostase eficaz. Hemlibra recebeu uma autorização de introdução no mercado válida em toda a União Europeia (UE) em fevereiro de 2018 para a profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Em janeiro de 2019, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adotou um parecer favorável sobre a extensão da indicação do Hemlibra para doentes de todas as faixas etárias com hemofilia A grave sem inibidores do FVIII. Em doentes com hemofilia A em tratamento com Hemlibra, o uso concomitante de concentrado de complexo protrombínico ativado (aPCC) com uma quantidade cumulativa média de >100U/kg/24 horas de aPCC durante 24 horas ou mais está associado aos riscos identificados importantes de microangiopatia trombótica (TMA) e eventos tromboembólicos (TEs). Adicionalmente, um risco potencial importante é a hemorragia potencialmente fatal devido à interpretação incorreta dos testes de coagulação padrão (não confiáveis em doentes tratados com Hemlibra devido à interferência do emicizumabe nesses testes).

Antes do lançamento de Hemlibra em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) teve de chegar a acordo sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente. O programa educacional de Hemlibra tem como objetivo aumentar a comunicação e a educação dos médicos e doentes sobre riscos identificados importantes de acontecimentos tromboembólicos e microangiopatia trombótica (TMA) associados ao uso concomitante de emicizumab e concentrado de complexo protrombínico ativado (aPCC) e o risco potencial importante de hemorragia potencialmente fatal devido à interpretação incorreta dos testes de coagulação padrão (sem credibilidade em doentes tratados com emicizumab) e fornecer informações sobre como os gerir. O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro em que Hemlibra é comercializado, todos os profissionais de saúde, doentes/cuidadores que se espera que prescreva, dispensem ou utilizem Hemlibra e profissionais de laboratório, têm acesso ao seguinte pacote educacional: Material educacional para o profissional de saúde; Material educacional para o doente/cuidador; Material educacional para profissionais de laboratório; e Cartão do doente.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a consciência, conhecimento e adesão de médicos prescritores e doentes/cuidadores às MMRa de Hemlibra, avaliando o conhecimento dos médicos prescritores sobre o programa educacional de Hemlibra, estimando a proporção de prescritores-alvo que reconheceram ter recebido e lido os materiais educacionais relevantes, avaliando também o conhecimento dos médicos prescritores sobre os riscos identificados e potenciais importantes de Hemlibra, estimando a proporção de prescritores-alvo com respostas corretas a questões sobre o conhecimento dos riscos de Hemlibra e avaliando a adesão dos médicos prescritores às MMRa, estimando a proporção de prescritores-alvo cujas respostas às questões relacionadas com a prática foram consistentes com o Guia para o Profissional de Saúde. Relativamente aos doentes/cuidadores, o estudo avaliou o conhecimento dos mesmos sobre o programa educacional de Hemlibra, estimando a proporção de doentes/cuidadores que reconheceram ter recebido e lido o Guia para Doentes/Cuidadores e o Cartão para o Doente, avaliou o conhecimento dos doentes/cuidadores sobre os riscos identificados e potenciais importantes de Hemlibra e avaliou ainda a adesão dos doentes/cuidadores às MMRa de Hemlibra, estimando para isso a proporção de doentes/cuidadores com respostas consistentes com o Guia para Doentes/Cuidadores e o Cartão para o Doente.

Para tal, o estudo aplicou um inquérito anónimo sob a forma de questionários online a médicos prescritores e aos seus doentes e/ou cuidadores, sendo que primeiro foram aplicados questionários aos médicos prescritores, e posteriormente solicitado a estes profissionais de saúde propusessem o questionário online aos seus doentes e/ou cuidadores. A data de início do estudo (ou seja, o início da recolha de dados) para os questionários aplicados a profissionais de saúde foi fevereiro de 2020, já a data de início da recolha de dados através de questionários aplicados a doentes e/ou cuidadores foi março de 2020. O final do estudo foi a data dos últimos dados recolhidos no último questionário aplicado, que foi então a 15 de janeiro de 2021.

A população do estudo foram então profissionais de saúde que prescreveram Hemlibra pelo menos uma vez fora dos ensaios clínicos e doentes com hemofilia A que foram tratados com Hemlibra ou os seus cuidadores.

A dimensão estimada da amostra alvo definida foi de 40 questionários a serem preenchidos por 40 profissionais de saúde distintos e 70 questionários a serem preenchidos por 70 doentes/cuidadores distintos de todos os países do estudo. Os profissionais de saúde foram selecionados aleatoriamente e de forma contínua, e os questionários aplicados aos doentes/cuidadores foram inicialmente distribuídos pelos profissionais de saúde que preencheram primeiro o seu questionário e posteriormente distribuíram os questionários respetivos aos seus doentes/cuidadores. Na última parte do inquérito, entre setembro de 2020 e dezembro de 2020, mesmo os profissionais de saúde que não completaram o questionário puderam propôr igualmente aos seus doentes/cuidadores o preenchimento do seu questionário respetivo.

Para permitir uma análise válida com amostras relativamente pequenas, a análise foi conduzida a nível de grupo e não a nível de país. O agrupamento de países foi feito com base na região geográfica e no *Euro Health Consumer Index* (EHCI): Região 1 (Europa Ocidental): Bélgica, França, Países Baixos, Reino Unido; Região 2 (Europa Central e Oriental): Áustria, República Checa, Alemanha, Polónia; Região 3 (Sul da Europa): Itália, Portugal, Espanha. Grupo 1 (EHCI <750): Polónia, Itália, Espanha, Reino Unido, República Checa; Grupo 2 (750 ≥EHCI): Portugal, Alemanha, França, Áustria, Bélgica, Países Baixos. As taxas globais de resposta ao inquérito e as taxas de resposta para os diferentes grupos foram calculadas a fim de detetar qualquer viés de participação. Questionários analisáveis (ou seja, apenas questionários preenchidos) foram aqueles preenchidos e enviados pelos participantes online.

Para cada profissional de saúde e doente/cuidador, o indicador individual de eficácia das MMRa em cada domínio foi considerado atingido quando todas as questões e seus subitens incluídos naquele domínio foram respondidos corretamente. Os critérios de sucesso predefinidos foram os mesmos no inquérito aplicado aos médicos prescritores e no inquérito aplicado aos doentes/cuidadores (consciencialização: 100%; conhecimento: 100%; e adesão: 100%). A percentagem de profissionais de saúde e doentes/cuidadores que atingiram o indicador individual de eficácia das MMRa nos três domínios (ou seja, responderam corretamente a 100% dos itens de cada questão e 100% das questões de cada domínio) foi usada para calcular o sucesso da eficácia das MMRa na fase seguinte.

Adicionalmente, o sucesso global da eficácia das MMRa de Hemlibra foi considerado alcançado quando a percentagem ponderada global dos profissionais de saúde e a percentagem não ponderada dos doentes que alcançaram o indicador individual de eficácia foi o seguinte: Inquérito aplicado aos médicos prescritores: consciencialização ≥ 75%; conhecimento ≥ 60%; e adesão ≥ 75%. Inquérito aplicado aos doentes/cuidadores: consciencialização ≥ 60%; conhecimento ≥ 60%; e adesão ≥ 60%.

Assim, um total de 9469 profissionais de saúde de 11 países (Áustria, Bélgica, República Checa, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polónia, Portugal, Espanha e Reino Unido) foram selecionados para participar no inquérito. Da amostra total, 9066 profissionais de saúde foram contactados com sucesso. No entanto, 182 profissionais de saúde não foram elegíveis para participar no inquérito após contacto (por exemplo, por já estarem reformados), perfazendo 8884 profissionais de saúde acessíveis e elegíveis. Dos 8884 profissionais de saúde elegíveis, 8439 não responderam ao inquérito e 162 profissionais de saúde recusaram participar, indicando explicitamente a sua recusa em participar (taxa de recusa de 1,8%), pelo que no total 283 profissionais de saúde concordaram em participar no inquérito (taxa de resposta de 3,2%), mas apenas 129 profissionais de saúde completaram finalmente o questionário (taxa de resposta completa: 1,5%).

Os médicos prescritores não atingiram os critérios de sucesso predefinidos para os domínios de consciencialização, conhecimento e adesão (ou seja, 75%, 60% e 75%, respetivamente) do inquérito. Para o domínio da consciencialização, os resultados globais ponderados por regiões geográficas e grupos do *Euro Health Consumer Index* (EHCI) mostraram que 67,3% e 73,3% dos profissionais de saúde estavam cientes de todos os materiais educacionais e aMMR para Hemlibra. Em termos de conhecimento, os resultados globais ponderados por regiões geográficas e grupos de EHCI mostraram que 23,1% e 29,6% selecionaram todas as opções corretas deste domínio e para o domínio da adesão, os resultados globais ponderados por regiões geográficas e grupos de EHCI mostraram que 4,8% e 8,2% dos profissionais de saúde selecionaram todas as opções corretas.

Um total de 56 doentes/cuidadores de Hemlibra completaram o inquérito. Destes, 46 eram da Região 1, 1 da Região 2 e 9 da Região 3. Apenas os resultados globais não ponderados foram apresentados para a Região 1 e a Região 3. Destes, 46 doentes (82,1%) responderam eles próprios ao questionário e 10 questionários (17,9%) foram respondidos pelos seus cuidadores. A proporção não ponderada de doentes que alcançaram sucesso individual no domínio da consciencialização esteve acima do limite predefinido de 60%. A percentagem geral de doentes que alcançaram sucesso individual nos três domínios avaliados no estudo foi de 82,1%.

No nível do domínio de consciencialização, 89,3% dos doentes/cuidadores revelaram ter recebido o Cartão para o Doente e o Guia para Doentes/Cuidadores. Para o domínio do conhecimento, 85,7% tinham conhecimento dos riscos associados ao uso do Hemlibra. Em termos de adesão, 98,2% revelaram seguir as MMRa de Hemlibra.

Este estudo foi realizado em 11 países, incluindo países de diferentes partes da Europa para garantir que países de diferentes dimensões, culturas e sistemas de saúde estivessem representados. O objetivo primário deste estudo foi assim avaliar a consciencialização, o conhecimento e a adesão às MMRa associadas a Hemlibra, tanto de profissionais de saúde que prescreveram Hemlibra pelo menos uma vez fora do contexto de um ensaio clínico a doentes com hemofilia A com inibidores de FVIII ou doentes com hemofilia A grave sem inibidores de FVIII; como de doentes que receberam pelo menos 4 doses de Hemlibra nos últimos 6 meses antes da realização do inquérito.

Os médicos prescritores não atingiram os critérios de sucesso predefinidos para os domínios de consciencialização, conhecimento e adesão refletidos no inquérito, que exigiam uma resposta correta a todas as perguntas que formavam cada domínio, incluindo respostas corretas a todos os itens de perguntas de escolha múltiplas (em que várias respostas podiam ser selecionado em simultâneo para a mesma pergunta, incluindo questões de escolha múltipla e questões com vários itens) e nenhuma seleção de opções incorretas. No entanto, os resultados indicaram que os profissionais de saúde de uma forma geral compreendiam as MMRa de Hemlibra quando analisada a proporção de subitens de perguntas individuais respondidos corretamente. É de ressaltar que os resultados do inquérito aplicado a profissionais de saúde foram comparáveis entre as proporções não ponderadas ou ponderadas apresentadas. Adicionalmente, não houve diferença evidente entre o desempenho dos profissionais de saúde nas regiões geográficas em comparação aos grupos EHCI.

A percentagem geral de doentes/cuidadores que alcançaram sucesso individual nos três domínios avaliados no estudo foi de 82,1%. Esta proporção excedeu o limite predefinido de 60% para o sucesso geral da eficácia das MMRa. Em suma, a grande maioria dos doentes demonstrou consciência, conhecimento e adesão às MMRa de Hemlibra. Não foram observadas diferenças significativas entre as regiões geográficas em estudo, o que sugere um nível semelhante de compreensão entre os doentes que participaram no inquérito.

Devido a vários motivos, incluindo a influência da pandemia global da COVID-19, o número de questionários recolhidos no inquérito aos doentes foi inferior ao esperado, o que pode ter afetado a generalidade dos resultados para a população geral de doentes tratados com Hemlibra.

Com base nos resultados do inquérito aplicado ao doente/cuidador, os doentes obtiveram sucesso nos três domínios avaliados no inquérito: consciencialização, conhecimento e adesão. Assim, o critério predefinido para o sucesso das MMRa foi alcançado para a população de doentes em estudo. Analisando os resultados do inquérito aplicado aos profissionais de saúde, os médicos prescritores não atingiram o critério predefinido para obter sucesso nos três domínios: consciencialização, conhecimento e adesão. No entanto, a proporção de subquestões individuais respondidas corretamente sustenta que de um modo geral a maioria dos profissionais de saúde compreendia os riscos associados ao uso do Hemlibra, conforme destacados nas MMRa.

Dois dos sete estudos de Categoria 3 (pedidos no Plano de Gestão do Risco) foram dirigidos a médicos especialistas ou clínicos gerais^{22,28}. Três dos sete estudos foram dirigidos a doentes e/ou cuidadores^{26,27,29} e dois estudos incluíram ambos, profissionais de saúde e doentes^{24,30}. Os profissionais de saúde incluídos foram os médicos prescritores dos medicamentos que tinham associado o risco a minimizar. O número de países envolvidos nos estudos variou de 4 a 17, sendo 12 a média de países envolvidos.

Quatro estudos^{22,24,26,27} dos sete incluídos na amostra desta análise utilizaram dados primários e três^{28,29,30} utilizaram dados secundários para a avaliação da eficácia das MMR implementadas.

Três dos sete estudos avaliaram medidas adicionais de minimização de riscos (ME)^{24,26,30} e os restantes quatro avaliaram tanto medidas de rotina de minimização de risco (RCM) como medidas adicionais de minimização de risco (DHPC, ME)^{22,27,28,29}. Entre as MMRa encontram-se DHPC, materiais educacionais para profissionais de saúde (guias) e materiais educacionais para doentes e/ou cuidadores (guias, cartões de advertência).

Estas MMR avaliaram-se em três estudos através de indicadores de processo^{22,24,30} como a receção de materiais, a compreensão, conhecimento, consciencialização sobre a utilização e comportamento na prática clínica e em quatro estudos através de indicadores de resultado^{26,27,28,29}, como taxas de reações adversas a medicamentos, monitorização na prática clínica ou outros resultados relacionados com a segurança do medicamento e a redução do risco através da implementação de MMR.

No total, em três estudos as medidas implementadas foram satisfatórias^{26,27,28}, uma vez que num estudo os resultados indicaram que a ferramenta de minimização do risco foi eficaz na limitação da utilização inadequada do medicamento²⁶, noutro estudo a maioria dos médicos prescreveu o medicamento de acordo com a indicação aprovada, tendo seguido e cumprido com as contra-indicações e recomendações²⁷ e em outro estudo as práticas reportadas pelos médicos estavam alinhadas com as indicações do RCM²⁸.

Em dois estudos as medidas implementadas foram inconclusivas^{22,24}, uma vez que num estudo os resultados sugeriram que as MMR eram limitadas, considerando-se que a melhoria na adesão do médico às informações de segurança seria necessária para garantir a segurança do doente e como tal poderia ser necessária formação adicional²², outro concluiu que as ferramentas de MR demonstraram utilidade e eficácia limitadas na melhoria da consciencialização e educação dos profissionais de saúde e doentes/cuidadores²⁴.

Em dois estudos as medidas implementadas foram parcialmente bem sucedidas^{29,30}, uma vez que num estudo a monitorização clínica ocorreu com menos frequência do que o esperado de acordo com as orientações do RCM mas melhorou nos doentes que estavam no início do tratamento após aprovação pediátrica²⁹ e noutro estudo o critério predefinido para sucesso das MMRa foi alcançado para a população de doentes em estudo mas os profissionais de saúde (médicos prescritores) não atingiram o critério predefinido para obter sucesso nos três domínios: consciencialização, conhecimento e adesão³⁰.

É importante ressaltar que os resultados de um dos estudos foram limitados devido sobretudo à influência da pandemia global da COVID-19, tendo o número de questionários recolhidos no inquérito aos doentes sido inferior ao esperado, o que pode ter afetado a generalidade dos resultados³⁰.

Assim, a **Tabela 4**, seguinte, resume as características dos sete estudos pedidos no Plano de Gestão do Risco, para investigar os riscos ou medir a efetividade das medidas de minimização de risco (Categoria 3) que cumpriram o critério de seleção definido e avaliados no âmbito deste trabalho (Nº5 - EUPAS8044²²; Nº6 - EUPAS6083²⁴; Nº7 - EUPAS7537²⁶; Nº8 - EUPAS28367²⁷; Nº9 - EUPAS6987²⁸; Nº10 - EUPAS7814²⁹; Nº11 - EUPAS30451³⁰).

Tabela 4: Características dos estudos de Categoria 3

Nº	População alvo	Fonte dos dados	Países	Amostra	Medicamento	Indicação
5	Otorrinolaringologistas Oftalmologistas Cardiologistas Medicina Interna Geriatría Medicina Geral	Estudo transversal: Recolha de dados primários	Bulgária República Checa Estónia França Hungria Letónia Lituânia Polónia Portugal Roménia Eslováquia Espanha	1223 Médicos	Trimetazidina	Terapêutica adicional para o tratamento sintomático de doentes adultos com angina de peito estável não controlados adequadamente, ou intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha
6	Psiquiatria geral Pedopsiquiatria Doentes/Cuidadores	Estudo transversal: Recolha de dados primários	Reino Unido Alemanha Espanha Itália Suécia Dinamarca Noruega Irlanda Áustria Portugal Eslovénia Grécia/Chipre	134 no total (118 Médicos 16 Doentes/ Cuidadores)	Aripiprazol: ABILIFY®	Tratamento do episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I em adolescentes de idade igual ou superior a 13 anos
7	Doentes/Cuidadores	Estudo de coorte: Recolha de dados primários	Alemanha Grécia Portugal Reino Unido	659 Doentes	Rivastigmina: EXELON®/ PROMETAX®	Tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave
8	Doentes	Estudo de coorte: Recolha de dados primários	Argentina Canadá República Checa França Alemanha Irlanda Israel Líbano Países Baixos Noruega Portugal Espanha Emirados Árabes Unidos	4646 Doentes	Fampridina: Fampyra®	Indicado para a melhoria da marcha em doentes adultos com esclerose múltipla, com disfunções da marcha (EDSS 4-7)

9	Hepatologia Gastroenterologia Pediatria Hepatogastro- enterologia Hepatogastro- enterologia pediátrica Medicina interna Infecçiology	Estudo transversal: Recolha de dados secundários	Áustria Bélgica Bulgária Dinamarca Escócia Estónia França Alemanha Hungria Itália Países Baixos Polónia Portugal Roménia Espanha Suécia Reino Unido	539 Médicos	Tenofovir disoproxil fumarato: Viread®	Tratamento de doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica em doentes pediátricos com 6 a < 12 anos de idade
10	Doentes	Estudo de coorte: Recolha de dados secundários	Bélgica Dinamarca Irlanda Alemanha Itália Países Baixos Polónia Portugal Roménia Espanha Suécia Reino Unido	253 Doentes	Tenofovir disoproxil fumarato: Viread®	Tratamento de doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica em doentes pediátricos com 6 a < 12 anos de idade
11	Médicos Doentes/Cuidadores	Estudo transversal: Recolha de dados primários	Áustria Bélgica República Checa França Alemanha Itália Países Baixos Polónia Portugal Espanha Reino Unido	185 no total (129 Médicos 56 Doentes/ Cuidadores)	Emicizumab: Hemlibra®	Indicado na profilaxia de rotina de episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII)

Tabela 4: Características dos estudos de Categoria 3 (continuação)

Nº	Risco	MMR em avaliação	Indicador efetividade	Indicador (Tipo)	Implementação MMR	Periodo do estudo	Efetividade MMR
5	Sintomas de parkinsonismo (tremor, acinesia, hipertonia), especialmente nos doentes idosos e nos doentes com insuficiência renal	DHPC RCM	Conhecimento e comportamento dos prescritores relativamente às condições de prescrição	Processo	2012	2014-2015	Inconclusiva
6	EPS (Sintomas extrapiramidais) Aumento de peso Sonolência Fadiga	ME	Conhecimento e comportamento dos profissionais de saúde e doentes/cuidadores face às ferramentas de minimização de risco	Processo	2013	2014-2016	Inconclusiva
7	Utilização Inadequada e erros de medicação, que incluem a utilização de múltiplos adesivos	ME	Avaliar a extensão da utilização inadequada após a introdução do novo ME e avaliar os padrões de titulação	Resultado	2010	2014-2018	Bem sucedida
8	Risco de convulsão Convulsões	RCM FI	Taxa de incidência de convulsões e outros EAs de especial interesse e caracterização dos padrões de utilização na prática clínica	Resultado	2011	2012-2014	Bem sucedida
9	Diminuição da DMO Compromisso renal	RCM ME	Avaliar utilização das doses aprovadas em conformidade com as recomendações no que diz respeito à monitorização da função renal e ao tratamento de anomalias renais e ósseas na população pediátrica	Resultado	2012	2015-2017	Bem sucedida

10	Diminuição da DMO Compromisso renal	RCM ME	Avaliar as características dos doentes pediátricos tratados antes e após a aprovação da indicação pediátrica, avaliar prescrição para crianças e adolescentes e a gestão clínica, a fim de determinar a eficácia das medidas de minimização de risco: RCM e a brochura educacional	Resultado	2012	2015-2017	Parcialmente bem sucedida
11	TMA e eventos tromboembólicos Hemorragia potencialmente fatal devido à interpretação incorreta dos testes de coagulação padrão	ME	Avaliar a consciência, conhecimento e adesão de médicos prescritores e doentes/cuidadores às MMRa (ME)	Processo	2018	2020-2021	Parcialmente bem sucedida

Abreviaturas: DHPC, *Direct Healthcare Professional Communications* (Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde); ME, materiais educacionais; RCM, resumo das características do medicamento; FI, folheto informativo; EPS, Sintomas extrapiramidais; TMA, Microangiopatia trombótica; TEs, Tromboembólicos; DMO, densidade mineral óssea; MMRa, Medidas adicionais de minimização de risco.

3.3 Avaliação da eficácia

No total foram analisados 11 estudos, 4 deles realizados como condição de autorização de introdução no mercado (Categoria 1) e os restantes 7 pedidos no Plano de Gestão do Risco (Categoria 3).

Nesta amostra, 55% (6/11) dos estudos^{11,19,22,24,26,27} utilizaram dados primários, 36% (4/11) dos estudos^{13, 28,29,30} utilizaram dados secundários e 9% (1/11) dos estudos²¹ combinaram dados primários e secundários para a avaliação da eficácia das MMR implementadas. Adicionalmente, 46% (5/11) foram estudos transversais^{11,22,24,28,30}, 27% (3/11)^{21,26,27,29} foram estudos de coorte e 18% (2/11)^{13,19} utilizaram outra tipologia. Nos estudos transversais incluíu-se principalmente a avaliação de MMRa, como ME e DHPC, e foram utilizados essencialmente indicadores de processo para avaliar a eficácia das MMR, com exceção de um estudo²⁸.

No total, 36% (4/11) dos estudos^{11,13,22,28} foram dirigidos a médicos especialistas ou clínicos gerais, 36% (4/11) dos estudos^{19,26,27,29} foram dirigidos doentes e/ou cuidadores, e 27% (3/11) dos estudos incluíram ambos, profissionais de saúde e doentes/cuidadores^{21,24,30}. Os profissionais de saúde incluídos foram os médicos prescritores dos medicamentos que tinham associado o risco a minimizar.

O número de países envolvidos nos estudos variou de 2 a 17, sendo 9 a média de países envolvidos.

Nestes estudos, o objetivo foi sobretudo identificar se as medidas de rotina de minimização de risco (MMRr) e/ou medidas adicionais de minimização de risco (MMRa) atingiam os resultados desejados, avaliando assim a sua eficácia. Para tal, em alguns estudos avaliaram-se medidas de rotina de minimização de risco (MMRr), em outros avaliaram-se medidas adicionais de minimização de risco (MMRa) e noutros avaliaram-se ambos (MMRr e MMRa). Assim, 36% (4/11) dos estudos^{11,24,26,30} avaliaram apenas medidas adicionais de minimização de risco (necessárias quando as medidas de rotina de minimização de risco são consideradas insuficientes), 18% (2/11)^{19,21} avaliaram medidas de rotina de minimização de risco (que se aplicam a todos os medicamentos) e 46% (5/11)^{13,22,27,28,29} avaliaram tanto medidas de rotina como medidas adicionais de minimização de risco.

Em 36% (4/11) dos estudos^{11,22,24,30}, estas MMR avaliaram-se através de indicadores de processo, como a receção de materiais, a compreensão, conhecimento, consciencialização sobre utilização e comportamento na prática clínica, e em 64% (7/11) dos estudos^{13,19,21, 26,27,28,29} estas MMR avaliaram-se através de indicadores de resultado, como taxas de reações adversas a medicamentos, monitorização na prática clínica ou outros resultados relacionados com a segurança do medicamento e a redução do risco através da implementação de MMR.

No total, em 55% (6/11) dos estudos^{11,19,21,26,27,28} as medidas implementadas foram satisfatórias, uma vez que o indicador que avaliou a MMR alcançou um resultado pré-estabelecido, o estudo concluiu que a MMR foi satisfatória, não foram necessárias mais MMR ou a MMR foi considerada suficiente, em 27% (3/11) dos estudos^{13,22,24} foram inconclusivas, uma vez que o indicador que avaliou a MMR não atingiu um resultado pré-estabelecido, o estudo concluiu que os resultados não forneciam evidências suficientes ou que era necessário uma análise mais aprofundada, e em 18% (2/11) dos estudos foram parcialmente bem sucedidas^{29,30}, uma vez que o indicador que avaliou a MMR revelou sucesso parcial, como por exemplo, o critério predefinido para sucesso das MMR ser alcançado para a população de doentes em estudo mas não para os profissionais de saúde (médicos prescritores).

Embora todos os estudos tenham incluído Portugal dentro dos países integrantes em análise como critério de seleção, num dos estudos¹³ não foi possível registar dados em Portugal devido aos extensos requisitos regulamentares e em dois estudos^{21,30} os resultados foram limitados devido sobretudo à influência da pandemia global da COVID-19, resultando na fraca inclusão de doentes no geral, e também em Portugal, e tendo o número de questionários recolhidos no inquérito aos doentes sido inferior ao esperado, o que pode ter afetado a generalidade dos resultados.

4. Discussão

Esta revisão fornece uma visão geral qualitativa de 11 estudos (4 deles realizados como condição de autorização de introdução no mercado e os restantes 7 pedidos no Plano de Gestão do Risco) que avaliam a eficácia das MMR utilizando o registo de estudos *HMA-EMA Catalogue of real-world data (RWD) studies*, designado '*Catalogue of RWD studies*'. Destes estudos, 55% (6/11) utilizaram dados primários, 36% (4/11) utilizaram dados secundários e 9% (1/11) combinaram dados primários e secundários para a avaliação da eficácia das MMR implementadas. Adicionalmente, 46% (5/11) foram estudos transversais, 27% (3/11) foram estudos de coorte e 18% (2/11) utilizaram outra tipologia. Nos estudos transversais incluiu-se principalmente a avaliação de MMRA, como ME e DHPC, e foram utilizados essencialmente indicadores de processo para avaliar a eficácia das MMR.

Dos 11 estudos incluídos, 36% (4/11) avaliaram apenas medidas adicionais de minimização de risco (MMRa), 18% (2/11) avaliaram medidas de rotina de minimização de risco (MMRr) e 46% (5/11) avaliaram tanto medidas de rotina de minimização de risco (MMRr) como medidas adicionais de minimização de risco (MMRa). Todos os estudos de eficácia de MMRr foram relacionados com informações de segurança presentes nas fichas técnicas dos medicamentos (RCM & FI). Os estudos de eficácia de MMRA foram relacionados sobretudo com a implementação de ME e DHPC.

Foram utilizados indicadores de processo e indicadores de resultado para avaliação da efetividade das medidas de minimização de risco. Assim, em 36% (4/11) dos estudos, estas MMR avaliaram-se através de indicadores de processo e em 64% (7/11) dos estudos estas MMR avaliaram-se através de indicadores de resultado.

Não se comparou os estudos e as suas medidas de eficácia entre si no decorrer desta análise, pois embora as MMR sejam comuns a todos eles, o desenho de cada estudo e as suas medidas de eficácia são concretos e específicos. Além disso, a avaliação da eficácia de MMR não é, em alguns casos, capaz de identificar se o efeito esperado após a implementação da medida de minimização de risco é devida à própria MMR ou a outros fatores subjacentes.

No total, 36% (4/11) dos estudos foram dirigidos a médicos especialistas ou clínicos gerais, 36% (4/11) dos estudos foram dirigidos doentes e/ou cuidadores, e 27% (3/11) dos estudos incluíram ambos, profissionais de saúde e doentes/cuidadores. Os profissionais de saúde incluídos foram os médicos prescritores dos medicamentos que tinham associado o risco a minimizar.

A maioria das MMRA foram programas educacionais sobre a segurança e riscos dos medicamentos (através da distribuição de materiais educacionais) essencialmente dirigidos aos profissionais de saúde e, em menor escala aos doentes e/ou cuidadores, devido à complexidade das informações sobre os riscos associados aos medicamentos. Tendo em conta o atual envolvimento dos doentes e/ou cuidadores, é de esperar um aumento da sua participação nestes estudos e até que venham a estar mais presentes no desenho das MMR. No entanto, verificou-se nesta análise que por norma os doentes e/ou cuidadores não são ainda os destinatários diretos, sendo que na grande maioria dos casos ainda recebem os materiais educacionais através dos seus médicos.

Um artigo publicado em 2019, «*Study design, process and outcome indicators of post-authorization studies aimed at evaluating the effectiveness of risk minimization measures in the EU PAS Register*»³¹ analisou no «Registo de Estudos Pós-Autorização da UE» estudos com o âmbito definido como «avaliação de eficácia» até 30 de junho de 2018. O comportamento e o conhecimento foram os indicadores de processo mais avaliados. Os indicadores de resultados incluíram a ocorrência de reações adversas, gravidez, utilização *off-label* e erros de medicação. Apenas quatro estudos tiveram um limite estabelecido, todos para indicadores de processo. Foi concluído que uma adesão mais rigorosa às recomendações existentes permitiria uma conceção mais robusta para alcançar os objetivos estabelecidos para a avaliação da eficácia das MMR.

Também um artigo publicado em 2023, «*Review of Studies Evaluating Effectiveness of Risk Minimization Measures Assessed by the European Medicines Agency Between 2016 and 2021*»³² analisou os estudos de segurança pós-autorização (PASS) que faziam uma avaliação da eficácia das MMR avaliadas pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) entre 2016 e 2021. Os relatórios de avaliação PASS finalizados pelo PRAC entre 01 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2021 foram compilados de bases de dados não públicas da EMA e as características dos PASS foram extraídas. Cerca de metade dos PASS que avaliaram o impacto das MMR não chegaram a uma conclusão sobre a eficácia das mesmas e também não foram encontradas diferenças claras nas características dos PASS em relação aos seus resultados, indicando que são necessárias estudos adicionais para compreender melhor as razões subjacentes aos PASS com resultados inconclusivos.

Embora estejam a aumentar gradualmente, os estudos realizados para avaliar se uma medida de minimização de risco foi ou não implementada de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado e obteve os resultados desejados na mitigação dos riscos previstos, ainda são limitados e realizados de forma pontual, em vez de serem uma atividade contínua ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento realizada em conformidade com o Relatório Periódico de Segurança (RPS) ou Plano de Gestão do Risco (PGR), o que seria importante para garantir que as MMR continuam a ser efetivas ao longo do tempo. Esta abordagem permitirá uma revisão contínua das medidas de farmacovigilância e dos requisitos regulamentares existentes para garantir que o perfil benefício-risco de um medicamento permanece positivo ao longo de todo o seu ciclo de vida.

Assim, o maior desafio é ainda a introdução de uma avaliação sistemática da eficácia das medidas de minimização de riscos (MMR)³³. Nesse sentido, a EMA publicou recentemente a nova revisão do Módulo XVI das GVP (Rev. 3) e a versão final da sua adenda II, ambas efetivas a 06 agosto 2024³⁴.

A última revisão publicada do Módulo XVI das GVP (Rev. 3)² inclui alterações relevantes em relação às orientações sobre critérios e métodos para avaliação das medidas de minimização de risco (MMR), recomendações sobre medidas adicionais de minimização de riscos durante o ciclo de vida do medicamento e mais detalhes sobre o papel dos profissionais de saúde e dos doentes em todo este processo, inclui também a clarificação do papel da minimização dos riscos no planeamento da gestão dos riscos e do impacto na relação benefício-risco dos medicamentos, bem como o papel da avaliação da eficácia das medidas de minimização de risco, o esclarecimento e apresentação tabelada de orientações sobre estudos de avaliação da eficácia de MMR, e ainda esclarecimentos sobre os requisitos para a inclusão de estudos de avaliação da eficácia de MMR na Autorização de Introdução no Mercado (AIM), nos Planos de Gestão de Risco (PGR) e nos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS).

A versão final publicada da adenda II ao Módulo XVI das GVP³⁵ inclui também informação relevante em relação às orientações adicionais dos métodos para avaliação da efetividade das medidas de minimização de risco (MMR): ênfase na importância de uma abordagem de métodos mistos para avaliar os resultados das MMR; esclarecimento sobre a importância de estratégias de amostragem adequadas para garantir a representatividade da amostra utilizada; inclusão de medidas de *outcomes* reportados pelos doentes (PROM) e de medidas de experiência reportada pelos doentes (PREM) como dados primários recolhidos através de inquéritos; clarifica o papel dos sistemas de notificação espontânea para a avaliação da eficácia das MMR; esclarecimento das considerações para garantir que os objetivos dos estudos de avaliação da eficácia de MMR são exequíveis; inclusão de referências sobre fatores humanos como facilitadores e barreiras à implementação de MMR; inclui mais esclarecimentos sobre as limitações das metodologias de inquérito, e como estas podem ser ultrapassadas; atualizações no sistema de uniformização RIMES-SE (*Reporting Recommendations Intended for Pharmaceutical Risk Minimization Evaluation Studies: Standards for Reporting of Implementation Studies Extension*) para maior harmonização na apresentação de resultados dos estudos, e esclarecimento sobre a sua utilização.

A adenda II ao Módulo XVI fornece assim orientações adicionais para os titulares de autorização de introdução no mercado e às autoridades competentes sobre as fontes de dados e as metodologias para monitorizar os resultados das medidas de minimização de riscos (MMR), em conformidade com os princípios para a avaliação da eficácia das MMR estabelecidos no Módulo XVI das GVP.

Estas orientações finais revistas são aplicáveis a novos pedidos de autorização de introdução no mercado, novas medidas de minimização de risco e novos estudos que avaliam medidas de minimização de riscos para medicamentos autorizados, mas não é aplicável de imediato às medidas de minimização de risco já existentes e às atividades em curso relativas às medidas de minimização de risco. No entanto, quando as medidas de minimização de risco existentes forem alteradas, as orientações revistas devem ser tidas em conta e aplicadas se for considerado que tal aumentará a eficácia dessa medida de minimização de risco sem comprometer o seu conhecimento nos doentes e profissionais de saúde que utilizam o medicamento em causa^{2,35}.

É assim expectável que a revisão do Módulo XVI das GVP (Rev. 3) e publicação da versão final da sua adenda II aumentem significativamente a sistematização da avaliação da eficácia das medidas de minimização de riscos (MMR).

No entanto, e embora estejam disponíveis muitos modelos e métodos de avaliação da eficácia, as orientações e políticas regulamentares continuam em evolução. Os desafios específicos na avaliação da eficácia das MMR incluem a recolha adequada de dados, os encargos percebidos e reais da realização da avaliação na prática clínica, a falta de comparadores e a incerteza sobre as melhores medidas de resultados³⁶.

Muitas das deficiências dos atuais métodos de avaliação poderão ser colmatadas através de abordagens de implementação que permitam uma recolha consistente e atempada de dados de avaliação, relevantes para os objetivos das MMR específicas implementadas. As ferramentas de minimização de riscos baseadas em ferramentas digitais podem facilitar a recolha de dados para a avaliação das MMRa. Podem ser combinados com a recolha simultânea de dados que refletem o comportamento real dos utilizadores da ferramenta, proporcionando uma avaliação oportuna e contínua. As instalações de Internet nos centros de saúde estão amplamente disponíveis em todo o mundo. Por exemplo, na UE, estima-se que 80% dos hospitais tenham implementado sistemas de registo eletrónico de doentes, sugerindo a possibilidade de se tornarem sem papel no futuro. Tal apoia um aumento tanto nas ferramentas de minimização de riscos baseadas no digital como nos programas de avaliação de minimização de riscos centrados no digital³⁶.

Deste modo, um dos pontos incluídos na última revisão do Módulo XVI das GVP² é precisamente o esclarecimento de que, à medida que a tecnologia avança, o potencial de apoio à minimização dos riscos através de aplicações digitais pode ser considerado, não havendo ainda qualquer orientação adicional neste Módulo enquanto está em desenvolvimento um documento de reflexão da EMA sobre o apoio digital à minimização dos riscos. Assim, é reconhecido que a minimização dos riscos é uma área em evolução para a qual surgirão novas abordagens e métodos e que a implementação de MMR para a segurança do doente requer a implementação de uma abordagem científica com o envolvimento de diferentes partes interessadas para os cuidados de saúde centrados no doente, pelo que à medida que a tecnologia avança, deve ser considerado o potencial de apoiar a minimização dos riscos através de aplicações digitais.

A digitalização dos cuidados de saúde e, cada vez mais, dos dados de mundo real, trazem novas oportunidades para complementar e melhorar os dados tradicionalmente utilizados na tomada de decisões regulamentares. Espera-se que a digitalização melhore a oportunidade, a precisão e a relevância das decisões ao longo do ciclo de vida do medicamento³⁷. Uma proposta discutida no artigo publicado em 2022 «Perspetivas sobre o Presente e Futuro dos Registos Eletrónicos de Saúde em Portugal»³⁸ é integrar os materiais educacionais e alertas de gestão de risco no *software* de prescrição eletrónica, como é possível observar na Figura 7, seguinte.

Figura 7: Resultados da discussão de grupo «Perspetivas sobre o Presente e Futuro dos Registos Eletrónicos de Saúde em Portugal»

Secção	Características previamente identificadas	Características adicionadas durante a discussão
Comunicação/interoperabilidade		
P	Diferenças na semântica e dicionários de dados Falta de APIs de fornecedores Silos isolados	Vendor lock dependência de fornecedor
F	Fluxos de controle de inteligência artificial Padronizações Plug-in novos APPs no EHR com poucas personalizações Incorporação de melhores medidas de segurança Integração de muitas fontes de dados diferentes (imagem, genética, social, fitness, bem-estar, ...)	Blockchain na Saúde: validação e partilha Big data e mineração de dados para análise automática Regulamentação (exemplo: farmacovigilância) Definição de dados clínicos de dados abertos Uso de e apoio a soluções open-source Definição nacional de terminologias Comunicação entre sistemas
Suporte à decisão		
P	Escasso/inexistente Alertas Simples Não certificado	Ausência de standards de simbologias para alertas
F	Aprendizagem com a nova utilização Incorpora facilmente novos conhecimentos Utilização de todo o espectro de dados Certificado Monitorização e aprendizagem com eventos adversos Diagnóstico de computador	Grau de adesão/afastamento das decisões clínicas aos protocolos terapêuticos Modelação de orientações clínicas de forma que sejam computáveis Aversão, gestão de risco e conformidade Questões éticas e de confiança por parte dos profissionais e dos doentes

Também no que diz respeito a materiais educacionais dirigidos ao doente, como por exemplo, os cartões de advertência ao doente, em alguns casos são já incluídos no interior da embalagem do medicamento, juntamente com o folheto informativo, para mais fácil disseminação e disponibilização aos doentes, como observável na Figura 8, abaixo.

Figura 8: Exemplo de material educacional dirigido ao doente (Cartão de Alerta) incluído no interior da embalagem do medicamento (imagens do autor)

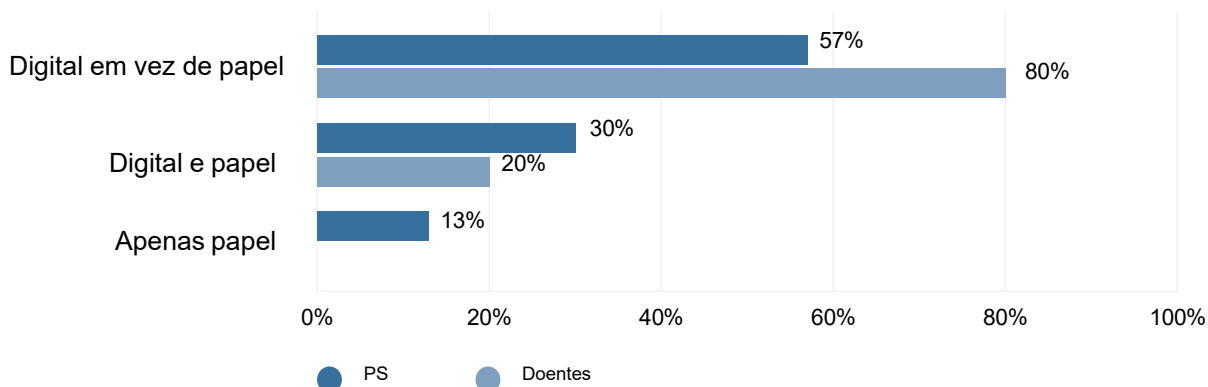


No entanto, acredita-se que a digitalização nos cuidados de saúde seja uma tendência extensível também aos doentes e ao público em geral, havendo interesse na utilização de ferramentas digitais que temos ao dispor para alcançar, cada vez mais, um maior nível de educação em saúde, e em particular, nas medidas a tomar por todos os intervenientes para uma maior minimização dos riscos com vista à otimização da utilização segura dos medicamentos.

Este interesse em abordagens digitais foi discutido num artigo publicado em 2022, «*Digital Additional Risk Minimization Measures: An Exploratory Study Using Qualitative Feedback from Healthcare Professionals and Patients Across Six Countries*»³⁹, que recolheu *feedback* de profissionais de saúde e doentes em relação à utilização de materiais de minimização de risco, nomeadamente em relação à preferência de utilização dos materiais educacionais sobre medidas adicionais de minimização de risco (MMRa) de medicamentos por via digital, em papel ou por ambas as vias.

Os resultados deste estudo demonstraram o interesse tanto dos profissionais de saúde como dos doentes em abordagens digitais para a utilização e educação de MMR, conforme visível na figura 9, seguinte, e pode, por isso, servir de contributo para a discussão da utilização de ferramentas digitais que temos ao dispor para a implementação de medidas de minimização de risco de medicamentos.

Figura 9: Respostas dos Profissionais de Saúde (PS) e dos Doentes sobre o uso de papel, via digital ou ambos os tipos para a utilização de materiais educacionais sobre MMRa



Dado o aumento da utilização de tecnologias digitais para partilhar e aceder a informações, as empresas farmacêuticas e as agências reguladoras têm a oportunidade de explorar as ferramentas digitais na implementação, disseminação e educação de medidas adicionais de minimização de risco. No entanto, tanto o formato como o conteúdo de qualquer ferramenta digital terão de ser adaptados às regulamentações locais, ao objetivo do material educacional e à prática clínica.

Face a toda a regulamentação associada à gestão do ciclo de vida do medicamento, a especialização de profissionais na área dos assuntos regulamentares e da farmacovigilância, nomeadamente do Farmacêutico, é essencial para garantir que a gestão do risco do medicamento cumpre com todas as normas e requisitos aplicáveis.

Desta forma, o Farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, é um profissional especialmente qualificado para trabalhar nestas áreas, não só por todo o entendimento que tem do medicamento em si, desde a sua composição, mecanismos de ação, farmacodinâmica e farmacocinética, interações farmacológicas e perfil de segurança, mas também de todo o contexto regulamentar extenso ao qual a introdução e manutenção de um medicamento no mercado é sujeita ao longo de todo o seu ciclo de vida.

É assim essencial o envolvimento de profissionais qualificados no desenvolvimento e implementação de estratégias eficazes de minimização dos riscos dos medicamentos, pelo que a ação do Farmacêutico nos vários setores, desde farmácias comunitárias, farmácias hospitalares, empresas farmacêuticas e agências reguladoras, desempenha um papel crítico na gestão dos riscos e na utilização mais segura dos medicamentos, e portanto, na segurança do doente e na promoção da saúde pública.

Em Portugal existe ainda pouca informação disponível sobre os fatores associados à eficácia das medidas de minimização dos riscos, pelo que uma medição integrada dos diferentes elementos das medidas de gestão dos riscos vai permitir que se proceda a uma análise das atuais estratégias de minimização dos riscos, e ao planeamento da sua adaptação, caso seja necessário. Deste modo, o Infarmed está a coordenar um projeto que visa a realização de estudos farmacoepidemiológicos - pelas Unidades Regionais de Farmacovigilância - sobre a efetividade das medidas adicionais de minimização dos riscos associados à utilização de determinados medicamentos. Este projeto, coordenado e financiado pelo Infarmed e que abrange um leque alargado de medicamentos, conta com a participação de todas as Unidades Regionais de Farmacovigilância atualmente existentes, e pretende avaliar a eficácia das MMRa disponibilizadas com os medicamentos em análise. A metodologia usada nestes estudos farmacoepidemiológicos é diversa, e baseia-se, maioritariamente, na aplicação de um questionário online e de grupos focais⁴⁰.

5. Conclusão

O Regulamento (CE) n.º 726/2004⁴¹, a Diretiva 2001/83/CE⁴² e o Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão⁴³ incluem disposições para que os estudos de segurança pós-autorização sejam uma condição da autorização de introdução no mercado em determinadas circunstâncias e que estes estudos sejam incluídos no sistema de gestão de risco.

A legislação inclui também disposições para que atividades adicionais de minimização dos riscos sejam incluídas no sistema de gestão de risco como condição para a autorização de introdução no mercado. Os requerentes da autorização de introdução no mercado são encorajados a planear, desde o início do ciclo de vida do medicamento, a forma como irão caracterizar e minimizar os riscos associados ao medicamento na fase pós-autorização¹.

Esta revisão fornece uma visão geral qualitativa de onze estudos que avaliam a eficácia das MMR utilizando o registo de estudos de segurança pós-autorização da União Europeia (UE), resumindo os resultados dos estudos de efetividade de minimização de risco de medicamentos na Europa, em particular os estudos em que Portugal participou, e apresenta uma visão geral das medidas de minimização de risco e da sua eficácia. Os estudos incluídos avaliaram medidas de rotina e/ou medidas adicionais de minimização de risco, avaliando para tal a eficácia destas medidas através de indicadores de processo e/ou de resultado.

As medidas adicionais ou de rotina para minimização de riscos identificadas para mitigar os riscos dos medicamentos estão bem documentadas e a variabilidade é pequena em relação aos diferentes medicamentos. O que difere em cada caso e que pode impactar a eficácia destas medidas, é a seleção correta da população-alvo a quem se destinam as medidas de minimização de risco e o desenho do estudo de segurança pós-autorização.

Continuam a existir algumas limitações no desenho dos estudos (em parte inerente à sua natureza transversal), pelo que a realização destes estudos poderá beneficiar de uma orientação mais detalhada, do uso de definições comuns e da uniformização e harmonização dos estudos entre si, o que poderá facilitar a avaliação, interpretação e comparação de resultados entre estudos⁴⁴.

Existe ainda variabilidade nos resultados dependendo do país, do desenho do estudo e da população para o qual o mesmo foi dirigido. Em alguns países, a eficácia das medidas de minimização de risco implementadas é afetada pela existência na prática clínica de guias e orientações nacionais que podem eventualmente ter impacto no resultado dos estudos, o que torna difícil identificar se a eficácia das MMR se deve efetivamente às medidas implementadas ou a outros fatores subjacentes.

Embora estejam a aumentar gradualmente, os estudos que avaliam a eficácia de MMR dos medicamentos ainda são limitados e realizados de forma pontual, em vez de serem uma atividade contínua ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, o que seria importante para garantir que as MMR continuam a ser efetivas ao longo do tempo.

Assim, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da implementação de MMR, tanto de medidas de rotina como de medidas adicionais, sendo também necessário que os seus resultados sejam avaliados e comunicados adequadamente para identificar áreas de melhoria e ações a implementar para que se garanta a minimização dos riscos com vista à otimização da utilização segura dos medicamentos.

Em Portugal existe ainda pouca informação disponível sobre os fatores associados à eficácia das medidas de minimização dos riscos. O resultado desta revisão, juntamente com as revisões sistemáticas feitas a este respeito, pretende servir de suporte para identificar tendências e áreas de melhoria nas quais trabalhar no futuro.

6. Bibliografia

1. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk management systems (EMA/838713/2011 Rev 2). 28 March 2017;
2. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI - risk minimization measures: selection of tools and effectiveness indicators (EMA/204715/2012 Rev 3). 26 July 2024;
3. Committee for medicinal products for Human Use (CHMP). Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. (EMEA/CHMP/96268/2005). 14 November 2005;
4. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV - Safety communication (EMA/118465/2012 Rev 1). 9 October 2017;
5. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report (EMA /816292/2011 Rev 1). 9 December 2013;
6. Instruções aos Requerentes: Submissão de Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC). IT-FV-016/3. DGRM – novembro 2021;
7. Instruções aos Requerentes: Submissão de Materiais Educacionais. IT-FV-017/7. DGRM – novembro 2021;
8. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (EMA/813938/2011 Rev 3). 9 October 2017;
9. EMA. List of metadata for the HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies (EMA/563896/2022). 15 February 2024;
10. Vora P, Artime E, Soriano-Gabarró M, Qizilbash N, Singh V, Asiimwe A. A review of studies evaluating the effectiveness of risk minimisation measures in Europe using the European Union electronic Register of Post-Authorization Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jul;27(7):695-706;
11. Evaluation of the Effectiveness of Risk Minimisation Measures: A Joint PASS Survey among Health Care Professionals to Assess their Knowledge and Attitudes on Prescribing Conditions of Thiocolchicoside containing Medicinal Products for Systemic Use in France, Greece, Italy and Portugal (EU PAS number: EUPAS11765). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1599/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 03/12/2015. Last updated: 02/07/2024;
12. Jouaville LS, Ehrhardt C, Kürzinger ML, Voogd HD, Toussi M. Evaluation of the effectiveness of risk minimisation measures targeting physicians on prescribing practices of thiocolchicoside containing medicinal products for systemic use. *Epidemiology.* 2019; 9(1): 372;
13. Retrospective Chart Review to Evaluate the Effectiveness of the Risk Minimization Measures for the Use of Flupirtine 100 mg Immediate-Release Capsules in daily Practice (Flupirtine-3300) (EU PAS number: EUPAS11134). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1919/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 30/09/2015. Last updated: 01/04/2024;

14. Circular Informativa N.º 042/CD/8.1.7. Flupirtina - Início da revisão de segurança. Divulgação geral. Data: 11/03/2013;
15. Circular Informativa N.º 137/CD/8.1.7. Flupirtina – recomendação de restrição da utilização. Divulgação geral. Data: 14/06/2013;
16. Circular Informativa N.º 148/CD/8.1.7. Flupirtina – restrição da utilização. Divulgação geral. Data: 28/06/2013;
17. Circular Informativa N.º 141/CD/550.20.001. Flupirtina – início de revisão de segurança. Divulgação geral. Data: 03/11/2017;
18. Circular Informativa N.º 055/CD/550.20.001. Metanor, flupirtina, cápsula, 100 mg – Retirada do mercado. Divulgação geral. Data: 29/03/2018;
19. An open label, registry study of the safety of ILUVIEN® 190 micrograms intravitreal implant in applicator (IRISS) (EU PAS number: EUPAS15411). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2642/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 20/09/2016. Last updated: 14/03/2024;
20. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro de Sousa JP, Bailey C; ILUVIEN Registry Safety Study (IRISS) Investigators Group. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. Br J Ophthalmol. 2019 Aug;103(8):1072-1077;
21. A European, observational, three-year cohort comparative study on the safety of the fixed-dose combination pravastatin 40 mg/fenofibrate 160 mg (Pravafenix) versus statin alone in real clinical practice (POSE) (EU PAS number: EUPAS13661). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2464/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 29/07/2016. Last updated: 05/09/2023;
22. Evaluation of the Effectiveness of Risk Minimisation Measures: A Joint PASS Survey among Health Care Professionals to Assess their Knowledge and Attitudes on Prescribing Conditions of Trimetazidine in Bulgaria, Czech Republic, Estonia, France, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, and Spain (EU PAS number: EUPAS8044). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1333/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 25/11/2014. Last updated: 30/03/2024;
23. von Bredow D, Toussi M, Samad A, Kaplan S, Domahidy M, de Voogd H, Böhmert S, Ramos RS, Arora D (2018) Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures for trimetazidine: a cross sectional joint PASS survey among physicians in selected European countries. Pharmacoepidemiol Drug Saf 27:1385–1392;
24. ABILIFY for the Adolescent Bipolar I Mania Indication of Tool Effectiveness Evaluation Strategy (EU PAS number: EUPAS6083). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1636/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 19/03/2014. Last updated: 31/03/2024;

25. Landsberg W, Al-Dakkak I, Coppin-Renz A, Geis U, Peters-Strickland T, van Heumen E, Rahman M. Effectiveness Evaluation of Additional Risk Minimization Measures for Adolescent Use of Aripiprazole in the European Union: Results from a Post-Authorization Safety Study. *Drug Saf.* 2018 Aug;41(8):797-806;
26. A drug utilisation study in patients treated with EXELON®/PROMETAX® (rivastigmine) transdermal patch (EU PAS number: EUPAS7537). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1796/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 24/09/2014. Last updated: 02/07/2024;
27. A Multicenter, Multinational, Observational Study to Collect Information on Safety and to Document the Drug Utilization of Fampyra® When Used In Routine Medical Practice (LIBERATE) (EU PAS number: EUPAS28367). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2102/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 29/03/2019. Last updated: 14/03/2024;
28. Viread Observational, Cross-Sectional Drug Utilisation Study in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis B (Viread HBV DUS) (EU PAS number: EUPAS6987). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1678/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 02/07/2014. Last updated: 01/04/2024;
29. An Observational, Drug Utilization Study of Viread® in Children and Adolescents with HIV-1 Infection (GS-EU-104-0433) (EU PAS number: EUPAS7814). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1680/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 29/10/2014. Last updated: 23/04/2024;
30. Hemlibra Survey to Prescribers and Patients/Carers to Evaluate Awareness, Knowledge and Compliance to Additional Risk Minimization Measures (EU PAS number: EUPAS30451). <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2921/administrative-details>. Status: Finalised. First published: 11/07/2019. Last updated: 02/07/2024;
31. Farcas A, Huruba M, Mogosan C. Study design, process and outcome indicators of post-authorization studies aimed at evaluating the effectiveness of risk minimization measures in the EU PAS Register. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Mar;85(3):476-491;
32. Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, Strassmann V, Gardarsdottir H. Review of Studies Evaluating Effectiveness of Risk Minimization Measures Assessed by the European Medicines Agency Between 2016 and 2021. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Dec;114(6):1285-1292;
33. Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, Rubino A, Kurz X, Arlett P. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Aug;21(8):896-899;
34. EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) - Introductory cover note, last updated with final revision 3 of Module XVI on risk minimisation measures and its Addendum II on their effectiveness evaluation, and revision 5 of Annex I on definitions (EMA/340669/2024). 5 August 2024;
35. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum II – Methods for evaluating effectiveness of risk minimisation measures (EMA/ 419982/2019). 26 July 2024;

36. Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ. Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):33-42;
37. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jul;106(1):36-39;
38. Portela D, Frade S, Patrício P, Cruz-Correia R. Perspectives on the Present and Future of Electronic Health Records in Portugal. *Acta Med Port.* 2022 Oct. 3;35(10):713-717;
39. Da Silva-Tillmann B, Wilson MC, Doshi H, Lievano F, Perrott M, Renz C. Digital Additional Risk Minimization Measures: An Exploratory Study Using Qualitative Feedback from Healthcare Professionals and Patients Across Six Countries. *Pharmaceut Med.* 2022 Feb;36(1):21-32;
40. Infarmed website – Notícias: «Informed coordena realização de estudos sobre medidas de minimização dos riscos associados à utilização de determinados medicamentos». 09 Novembro 2023;
41. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency;
42. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use;
43. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council;
44. Artime E, Qizilbash N, Garrido-Esteva M, Vora P, Soriano-Gabarró M, Asimwe A, Pocock S. Are risk minimization measures for approved drugs in Europe effective? A systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 May;18(5):443-454.

7. Anexos

Anexo I - Aplicação dos filtros na base de dados do registo de estudos de segurança pós-autorização da UE (*'Catalogue of RWD studies'*)

Link: <https://catalogues.ema.europa.eu/search>

Base de dados da *'Catalogue of RWD studies'* com todos os estudos de segurança pós-autorização que fazem parte do plano europeu de gestão de riscos em qualquer uma das três categorias.

1. Filtros iniciais aplicados: Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise (*'Country in which study is conducted: Portugal'*). **Resultados:** 210 estudos de segurança pós-autorização.

The screenshot shows the EMA RWD Catalogues search page. At the top, there is the EMA logo and the text 'RWD Catalogues'. On the right, there are 'Log in' and 'Search' buttons. Below the header is a navigation menu with links: Home, Data Sources, Studies, Institutions, Networks, What's new, and Support. The main content area has a search bar with the text 'Search all content' and a search input field containing 'My search term'. Below the search bar, there are filter options: 'Data source' (unselected), 'Study' (selected), and 'Portugal' (selected). The results section shows 'Results (210)' and a 'Sort by' dropdown menu set to 'Newest first'. There is also an 'Export results' button.

2. Filtros *'Risk Management Plan category'* aplicados: Categoria 1 (*'EU RMP category 1: imposed as condition of marketing authorisation'*); Categoria 2 (*'EU RMP category 2: specific obligation of marketing authorisation'*); Categoria 3 (*'EU RMP category 3: required'*), que incluam Portugal dentro dos países integrantes dos estudos em análise (*'Country in which study is conducted: Portugal'*). **Resultados:** 106 estudos de segurança pós-autorização.

The screenshot shows the EMA RWD Catalogues search page with additional filters. The search bar and navigation menu are the same as in the previous screenshot. The filter options now include 'Data source', 'Institution', 'Network', and 'Study' (selected). The 'Study' filter is further refined with three categories: 'EU RMP category 1 (imposed as condition of marketing authorisation)', 'EU RMP category 2 (specific obligation of marketing authorisation)', and 'EU RMP category 3 (required)', all of which are selected. The results section shows 'Results (106)' and the 'Sort by' dropdown menu is still set to 'Newest first'. The 'Export results' button is also present.

3. Análise: Após a obtenção da amostra filtrada, os títulos de todos os resultados foram analisados para identificar aqueles que avaliaram a eficácia das medidas de minimização de risco utilizando palavras-chave em inglês como “*minimisation/minimization*”, “*survey*,” “*effectiveness*”, “*drug utilization/drug utilisation*”, “*behaviour*”, “*knowledge*”, “*materials*”, “*physician*”, “*evaluation*”, “*checklist*” “*risk minimisation measures*”, “*additional risk minimisation measures*”, “*educational materials*”, “*patient alert cards*”. **Resultados:** 16 estudos de segurança pós-autorização.

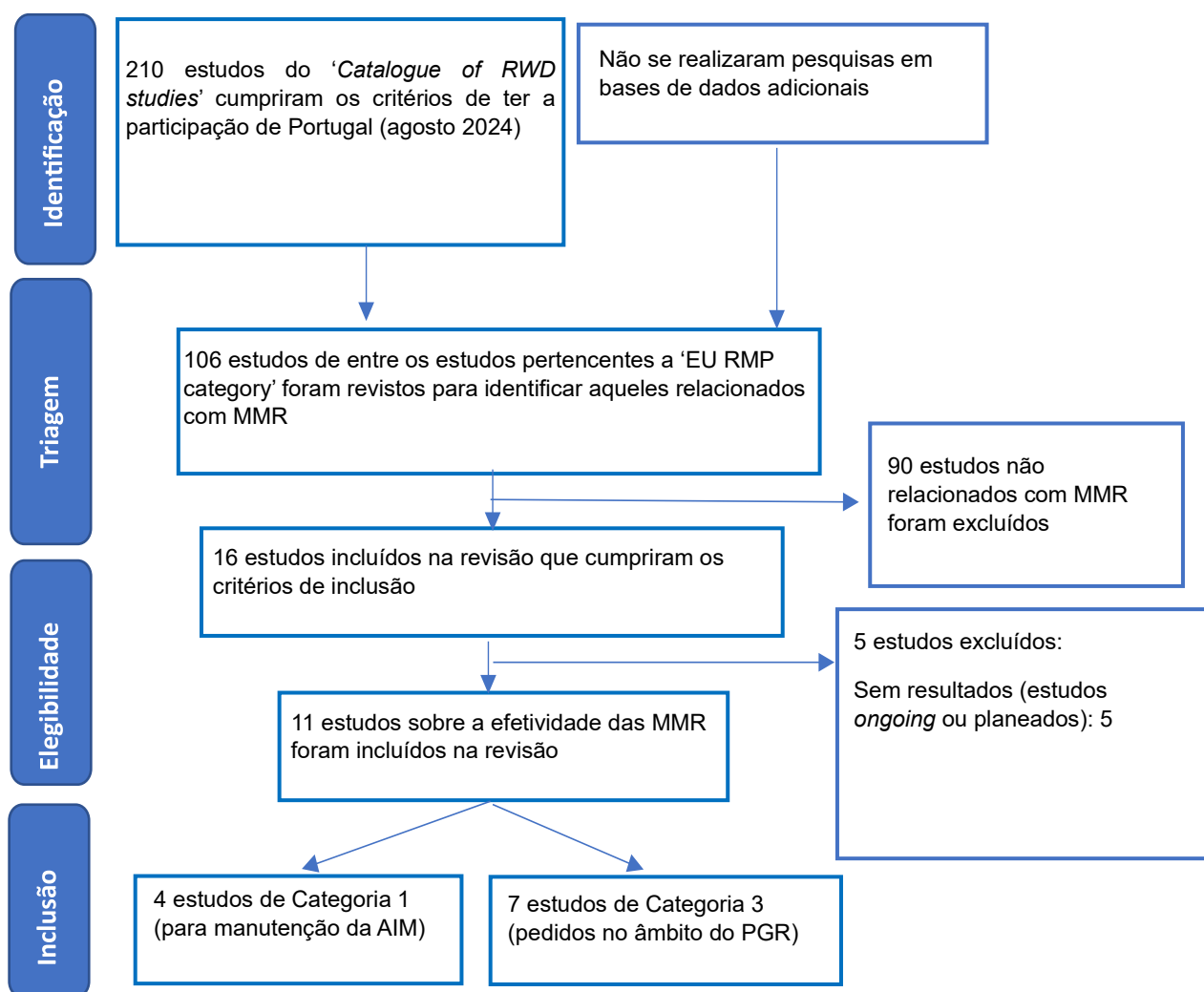
4. Critério para amostra final obtida: Após a análise supramencionada, considerou-se os estudos que se encontravam concluídos (*Status: Finalised*), pois atendiam a todos os critérios de seleção e tinham resultados disponíveis para análise, e que tivessem sido atualizados nos últimos 10 anos, tendo a referida amostra gerado resultados de estudos inicialmente publicados e/ou atualizados entre março de 2014 e julho de 2024.

5. Amostra final obtida: Assim, obteve-se 11 estudos de segurança pós-autorização que incluíram Portugal na análise (*Country in which study is conducted: Portugal*) e que se encontravam concluídos (*Status: Finalised*), sendo 4 estudos de Categoria 1 (*EU RMP category 1: imposed as condition of marketing authorisation*) e 7 estudos de Categoria 3 (*EU RMP category 3: required*). Não foi identificado nenhum estudo de Categoria 2 (*EU RMP category 2: specific obligation of marketing authorisation*) nos critérios de seleção com resultados disponíveis para análise.

Os estudos foram posteriormente analisados usando informações disponíveis no registo. Para extrair as informações utilizou-se o relatório final dos estudos publicados no próprio registo e na ausência do relatório utilizou-se o *executive summary*, o protocolo ou qualquer informação disponível na plataforma de cada estudo, tal como a referência ou hiperligação para a publicação do estudo disponível.

Data em que a última pesquisa de resultados foi efetuada: 20 agosto 2024.

Anexo II - Processo de seleção e número final de estudos incluídos na revisão



Data em que a última pesquisa de resultados foi efetuada: 20 agosto 2024.