



Gestão de Sinal

– aspectos práticos

Farmacovigilância Veterinária
Sessão de Esclarecimento

Ação conjunta DGAV / APIFVET
Henrique Ramos da Costa
Oeiras, 15 de dezembro de 2025



03

Legislação e Introdução à Deteção de Sinais

16

Metodologia da Deteção de Sinais

38

Union Pharmacovigilance Database

40

Notificação de Sinais

51

Conclusões

Legislação

Legislação

- **Regulamento (UE) 2019/6** do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018
 - Artigo 79.º n.º 1 – Responsabilidade das ACN.
 - Artigo 81.º - Processo de gestão de sinais.
 - n.os 1 e 2 – TAIMs.
 - n.º 3 – ACNs e a Agência – podem efetuar processo GS p.ª MV ou grupo de MV.
 - - n.º 4 – a Agência e grupo coordenação → “autoridade principal”.
- **Regulamento de Execução (UE) 2021/1281** da Comissão, de 2 de agosto de 2021, que estabelece regras de aplicação do Regulamento (UE) 2019/6 no que diz respeito às **boas práticas de farmacovigilância** e ao formato, conteúdo e resumo do dossier principal do sistema de farmacovigilância relativo aos medicamentos veterinários.
- **Diretrizes sobre boas práticas de farmacovigilância veterinária (VGVP)**
Módulo: Gestão de sinais



A photograph of a person wearing a full-body white protective suit, including a hood and mask, spraying a green hose onto the leaves of orange trees in an orchard. The trees are laden with ripe oranges. The background shows more trees under a clear sky.

1 – Introdução à Deteção de Sinais

Definição de Sinal

Informação procedente de **uma ou várias fontes** que sugira uma possível nova associação causal ou um novo aspecto de uma associação já conhecida entre um medicamento e um **evento adverso** ou **grupo de eventos adversos**, que sejam consideradas suficientemente plausíveis para justificar ações destinadas à sua verificação.

OBJETIVO DA DETEÇÃO DE SINAL: estabelecer **associação causal** entre um evento adverso e um medicamento, e assegurar uma **relação benefício-risco positiva**.

Mas ... O que é um Sinal?

UM SINAL É UMA HIPÓTESE → é uma informação que surge de todos os dados disponíveis (não só os casos notificados), que pode apontar p.^a uma associação causal entre o Medicamento e o EA que implique um problema de segurança/eficácia.

No processo de deteção de sinal procuramos informação para confirmar ou refutar a dita hipótese.

Em caso de se confirmar esta hipótese, teremos de fazer uma avaliação para:

- Determinar se o sinal representa um risco.
- Decidir as possíveis ações: - avaliação adicional, alt. RCMV, minimização de riscos, etc.

Qual o objetivo da Gestão de Sinal

A gestão de sinais é um conjunto de atividades destinadas a:

- Identificar novos riscos associados a um princípio ativo ou medicamento.
- Determinar se os riscos conhecidos mudaram.

O objetivo final destas atividades é **alargar o conhecimento sobre o perfil de segurança** dos medicamentos e **informar adequadamente** os utilizadores sobre os riscos associados aos medicamentos veterinários.

Table 13.1 Numbers of exposed animals required to detect true frequencies of adverse reactions.

<i>Frequency of adverse reaction</i>	<i>Statistical power*</i>			
	95%	90%	80%	63%
1/100	300	231	161	100
1/500	1,500	1,152	805	500
1/1,000	3,000	2,303	1,610	1,000
1/5,000	15,000	11,513	8,048	5,000
1/10,000	30,000	23,026	16,095	10,000
1/50,000	150,000	115,130	80,472	50,000

*Statistical power is the probability of detecting an adverse reaction if it really occurs in the population under study (e.g. studying 11,513 treatments of which a product will allow, 9 out of 10 times, detection of an AR occurring in 1 out of 5,000 exposed animals).

Fontes de dados para a geração de sinais

As notificações espontâneas de eventos adversos recebidas são a principal fonte de informação → EV VET → DWH.

A qualidade dos dados é fundamental p.^a a análise dos sinais.



PROCESSO DE DETEÇÃO DE SINAL



Figure 1. Overview of the signal management process for veterinary medicinal products.

VALIDAÇÃO DE SINAIS

Validação de sinal, tal como definido na diretriz VGVP (EMA/522332/2020 – 18.11.2021):

É o primeiro passo na análise de um sinal detetado. É o **processo de avaliação dos dados de apoio ao sinal detetado, a fim de verificar se a documentação disponível contém elementos de prova suficientes que demonstrem a existência de uma nova associação potencialmente causal ou de um novo aspecto de uma associação conhecida e, por conseguinte, justifica uma análise mais aprofundada.**»

O TAIM deve verificar no mínimo:

- Se o Evento ocorreu após a exposição ao medicamento → associação temporal;
- Sinal não é baseado em notificações duplicadas;
- **A SEA não está adequadamente refletida no atual RCMV.**

A validação **de um sinal** é um primeiro filtro ou rastreio → significa apenas que existe uma **hipótese de uma potencial relação causal entre o medicamento e o acontecimento adverso** (nova associação ou um novo aspecto de uma associação já conhecida) que não está adequadamente refletida na ficha de dados, pelo que é necessária uma investigação mais aprofundada.

Hipótese válida → **AVALIAÇÃO**

PROCEDIMENTO DE TRIAGEM DURANTE A VALIDAÇÃO DE SINAIS

1) Identificar termos VeDDRA existentes na informação do medicamento

Em princípio, estes sinais consideram-se não validados, a menos que os casos sugiram um novo aspeto de um risco conhecido, por ex. maior frequência, >duração, resultado mais grave, etc.

2) Identificar pares medicamento-evento que possam necessitar de atenção urgente (priorização)

Por ex. reações graves em humanos, grande n.^o de mortes de animais ou novos termos MI → Possíveis ESI.

3) Verificar os sinais já registados no IRIS:

- Os sinais em “close monitoring” devem atualizar-se, avaliando a nova informação disponível.
- Os sinais refutados, devem ser revistos, para ver se há nova informação.

PROCEDIMENTO DE TRIAGEM DURANTE A VALIDAÇÃO DE SINAIS

4) Identificar os termos VeDDRA que devem investigar-se.

É importante considerar-se a frequência relativa, a natureza e a gravidade dos termos VeDDRA.

A atenção inicial deve centrar-se:

- Com ROR(-) > 1 e ROR > 2 (**encarnado** e cor de **laranja**) na DWH.
- Termos MI* VeDDRA / clinicamente relevantes com 3 novas notificações (independentes da desproporcionalidade).
* Apêndice 1.
- Termos VeDDRA que não pertencem aos MI com um grande quantidade de casos e/ou um grande número de animais.

Para certos medicamentos, a quantidade de sinais potenciais = identificados e validados com os critérios anteriores pode ser alta – Neste caso, priorizar → basear-se em Riscos → p.^a priorizar os que merecem mais atenção.

AVALIAÇÃO DOS SINAIS VALIDADOS

A avaliação dos sinais deve incluir uma revisão acumulada de todas as provas disponíveis – não só os casos recebidos durante um determinado período de referência, mas tb os casos notificados anteriormente.

Deve ser o mais completa possível e incluir os dados disponíveis de diferentes fontes, para aumentar a força das provas.

Ex.: dados farmacológicos, pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos, revisão da literatura, consulta de peritos, etc.



*** IMPORTANTE:** *Sinais Refutados podem sempre ser reabertos se novos dados sugestivos parecerem apoiar a hipótese ou sinal.*

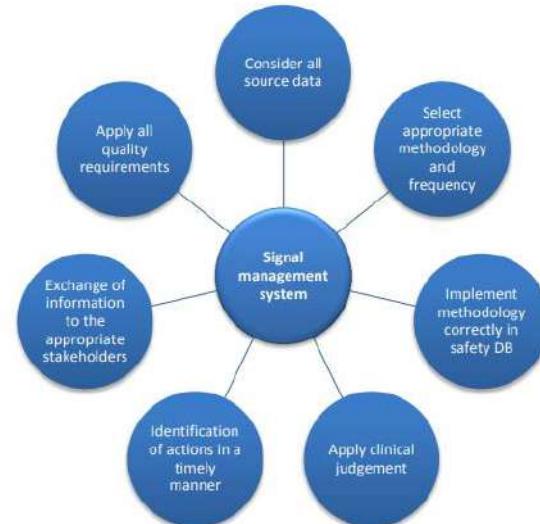
A photograph of a person wearing a full-body white protective suit, including a hood and mask, spraying a citrus orchard with a green hose. The person is positioned on the right side of the frame, spraying towards the left. The background shows rows of citrus trees with green leaves and yellow fruit. A large yellow rectangular overlay covers the central portion of the image, containing the title.

2 – Metodologia da Detecção de Sinais

PROCESSO DE DETEÇÃO DE SINAIS

“A presença de um sinal de segurança não significa que um medicamento tenha causado o evento adverso. O evento adverso pode ser um sintoma de outra doença ou causado por outro medicamento tomado pelo paciente. A avaliação dos sinais de segurança é necessária para determinar se existe ou não uma relação causal entre o medicamento e o evento adverso identificado.”
(sítio da EMA)

THE COMPLEXITY OF SIGNAL MANAGEMENT



PROCESSO DE DETEÇÃO DE SINAIS

Dada a sua complexidade, não há uma forma padrão de organizar o processo. Dependerá de cada organização: grandes/pequenas companhias, tipo de medicamentos inovadores/genéricos, autoridades, etc.

Embora existam orientações para a deteção de sinais, não existem regras. É necessário ser flexível.

Devem ser sempre aplicados critérios clínicos, ou seja, conhecimento prévio sobre o medicamento (ou classe), os animais tratados, da doença a tratar, etc.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA A VALIDAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS SINAIS



Métodos estatísticos (quantitativo = “prospeção de dados”)

- Na base de dados DWH ou noutra base de dados TAIM (o número de casos na base de dados é importante).
- Orientam-nos para um possível sinal (ou hipótese).
- Não implicam relação causal nem estabelecem significado clínico.



Métodos tradicionais (Qualitativo)

- Afirmam ou negam uma associação estatística.
- Detetam sinais não detetados por métodos estatísticos.
- Avaliação caso a caso pormenorizada (qualidade da informação e dos conhecimentos veterinários e sobre o medicamento)

MÉTODOS DE DETEÇÃO DE SINAIS BASEADOS EM NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS

- **Proportional Reporting Analysis:** análise quantitativa ou estatística baseada no ROR → obrigatória 1 vez/ano na DWH.
- **Individual Case Analysis & Case Series Analysis:** análise qualitativa baseada na revisão dos dados dos casos individuais e acumulados da base de dados (EV-VET ou própria) → necessária cada vez que se deteta um potencial sinal.
- **Reporting Rates Analysis:** análise dos casos notificados em relação ao N.º de animais expostos (dados de vendas) → necessário para contextualizar os dados de análise de sinais.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

(Análise quantitativa = Data mining = Mineração de dados)

Busca desproporcionalidades estatísticas → indica a probabilidade de uma associação medicamento-reação ser um sinal.

SIGNALS OF DISPROPORTIONATE REPORTING (SDR)

Análise de desproporcionalidade → comparar a proporção de um Sintoma em expostos ao medicamento (proporção de "observados") e ver quanto difere da proporção do mesmo sintoma com o resto dos medicamentos na base de dados (proporção de "esperados").

- A análise quantitativa dos dados é feita **no nível VeDDRA do Termo Preferido (PT)**, embora às vezes seja necessário fazer a análise em um **grupo de PTs** → PTS que pertencem a diferentes SOCs, mas que estão relacionados ao mesmo sinal/síndrome (ex. Pancitopenia neonatal bovina)

		Adverse Event		Report counts in the database	Relative reporting ratio (RR) $RR = \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$
		yes	no		
Drug	yes	a	b		
	no	c	d		

Proportional reporting ratio (PRR)
$$PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Reporting odds ratio (ROR)
$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

DESPROPORCIONALIDADE



São 3 alpacas um grande n.º de alpacas ? ... Bem, depende

1. Se encontrarmos três alpacas numa montanha nas terras altas peruanas, com muito espaço ao redor, sabemos por experiência que deve haver muitas alpacas nesta situação. Neste contexto, três alpacas não parecem ser um grande número de alpacas.
2. Se encontrarmos três alpacas a caminhar por uma avenida de Nova Iorque, é um contexto totalmente diferente. Três alpacas em Nova Iorque não é algo que esperássemos encontrar, pois é um lugar onde não esperávamos encontrar três alpacas. Nem mesmo uma. Na verdade não esperávamos encontrar nenhuma.

DESPROPORCIONALIDADE

Passando o exemplo para FV: Temos na base de dados 3 notificações de um medicamento e um acontecimento adverso específico (= observado), são estas 3 notificações um grande número de notificações? → Tal como no exemplo das alpacas, **só podemos responder a esta pergunta se soubermos o que se espera.**

No caso da FV, o que se espera depende principal/. de fatores:

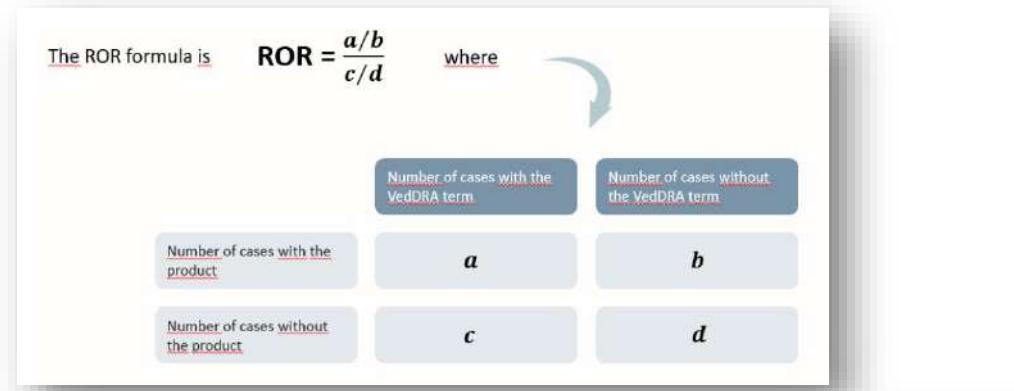
- Em primeiro lugar: Quantos animais têm o EA em geral? O acontecimento é comum ou muito raro? → esperamos mais notificações de eventos comuns do que de eventos raros.
- Em segundo lugar: Quantos animais receberam o medicamento? → isto afetará o número de notificações que esperamos ter.
- Terceiro: Qual é a taxa de notificação? É provável que os veterinários comuniquem o acontecimento adverso?

Ter esta informação é complicado. Por isso, usa-se a Análise de desproporcionalidade: comparar a proporção de um EA notificado em exposto ao medicamento (proporção de "observados") e ver quanto difere da proporção do mesmo EA com o resto dos medicamentos na B. D. (proporção de "esperados").

REPORTING ODDS* RATIO - ROR

* chance

Indica quantas vezes é maior a probabilidade de ser notificado um evento adverso (par medicamento/evento) com o medicamento do que a probabilidade de aparecer com o resto dos medicamentos na base de dados.



6. Threshold ROR (Required for signal detection and static ROR)

ROR >= 2

ROR (-) >= 1

Number of cases >= 3

IMPORTANTE: é uma associação estatística, não implica associação causal, por isso é necessário fazer uma revisão dos casos e o critério clínico tem sempre que prevalecer

NÚMERO DE CASOS NA DWH

São necessários um mínimo de 3 casos acumulados para sinais de termos Medically Important – MI ou 5 casos para sinais que envolvam outros termos VeDDRA.

Pode haver exceções: se temos menos casos mas com um N.º grande de animais em cada caso.

PT (Preferred Terms) a negrito = MIT (ver lista por espécie)
PTs no RCMV em destaque!!!

NUMBER OF CASES BETWEEN DATE 1 AND DATE 2

VedDRA SOC name	VedDRA PT name	Number of cases betw een date 1 and date 2	Number reacted betw een date 1 and date 2	ROR (-) until date 2	ROR (0) until date 2	ROR (+) until date 2
Behavioural disorders	Aggression	0		0,076	0,542	3,860733
Cardio-vascular system disorders	Cardiac arrest	2	2	28,74	40,19	56,20
	Cardiac insufficiency	0		1,65	5,164	16,13
	Circulatory shock	2	276	3,32	5,794	10,11
	Heart block	4	187	24,53	55,75	126,70
Immune system disorders	Anaphylaxis	2	2	0,60	1,134	2,13
	Hypersensitivity reaction	1	1	0,50	1,208	2,92
Neurological disorders	Ataxia	0		0,14	0,314	0,71
	Convulsion	1	1	0,46	0,768	1,27
	Epileptic seizure	1	275	0,053	0,378	2,691928
	Loss of consciousness	1	1	0,52	1,257	3,04
	Paresis	0		0,088	0,624	4,442678
Renal and urinary disorders	Renal insufficiency	1	275	3,32	5,915	10,55

NUMBER OF CASES UNTIL DATE 1

VedDRA SOC name	VedDRA PT name	Number of cases until date 1	Number reacted until date 1	ROR (-) until date 1	ROR (0) until date 1	ROR (+) until date 1
Behavioural disorders	Aggression	1	1	0,082	0,587	4,186
	Cardiac arrest	38	48	26,57	37,57	53,11
	Cardiac insufficiency	3	3	1,61	5,025	15,71
	Circulatory shock	11	216	2,62	4,793	8,77
	Heart block	2	207	4,89	19,82	80,39
Immune system disorders	Anaphylaxis	8	9	0,46	0,923	1,87
	Hypersensitivity reaction	4	5	0,46	1,247	3,35
Neurological disorders	Ataxia	6	9	0,15	0,327	0,73
	Convulsion	15	15	0,44	0,735	1,24
	Epileptic seizure	0		0	0	0
	Loss of consciousness	4	4	0,37	0,992	2,66
	Paresis	1	1	0,089	0,633	4,515
Renal and urinary disorders	Renal insufficiency	11	11	2,94	5,379	9,84

TOTAL NUMBER OF CASES

VedDRA SOC name	VedDRA PT name	Total number of cases
Behavioural	Aggression	1
	Cardiac arrest	40
	Cardiac insufficiency	3
	Circulatory shock	13
	Heart block	8
Immune system disorders	Anaphylaxis	10
	Hypersensitivity	5
Neurological disorders	Ataxia	6
	Convulsion	16
	Epileptic seizure	1
	Loss of consciousness	5
	Paresis	1
Renal and urinary disorders	Renal insufficiency	12

Agrupamento de PTs para a análise dos Sinais

Há que ter em conta os PTs relacionados com um sinal potencial → rever os casos para ver se as notificações incluem só um PT ou vários deles para evitar duplicados na avaliação.

VedDRA PT name	Number of cases between date 1 and date 2	Number reacted between date 1 and date 2	ROR (-) until date 2	ROR until date 2	ROR (+) until date 2	Number of cases until date 1	Number reacted until date 1	ROR (-) until date 1	ROR until date 1	ROR (+) until date 1
Hyperglycaemia	121	121	11,07	12,15	13,33	443	443	9,56	10,62	11,79
Diabetes mellitus	94	94	20,67	22,83	25,21	471	478	18,08	20,15	22,45
Glucosuria	39	39	14,58	17,21	20,32	145	145	12,44	14,97	18,02

VedDRA PT name	Number of cases between date 1 and date 2	Number reacted between date 1 and date 2	ROR (-) until date 2	ROR until date 2	ROR (+) until date 2	Number of cases until date 1	Number reacted until date 1	ROR (-) until date 1	ROR until date 1	ROR (+) until date 1
Low thyroxine (T4)	69	69	17,59	21,98	27,45	39	39	10,90	15,57	22,25
Hypothyroidism	10	10	5,65	7,15	9,05	68	68	5,20	6,70	8,63

VedDRA PT name	Number of cases between date 1 and date 2	Number reacted between date 1 and date 2	ROR (-) until date 2	ROR until date 2	ROR (+) until date 2	Number of cases until date 1	Number reacted until date 1	ROR (-) until date 1	ROR until date 1	ROR (+) until date 1
Elevated pancreatic enzymes	108	108	9,37	10,45	11,65	289	291	8,37	9,51	10,80
Pancreatitis	68	68	6,42	7,21	8,10	263	266	5,94	6,77	7,71

RISCOS E BENEFÍCIOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

RISCOS

- Não deteção de sinais verdadeiros versus geral demasiados falsos positivos.
- Muito dependente do conjunto de dados: qualidade e escolha do conjunto de dados de referência.
- Alto impacto dos duplicados
- Altamente dependente do comportamento de submissão das notificações, viés na frequência das notificações devido ao tipo de produto, tempo no mercado, etc.

BENEFÍCIOS

- Permite a análise de grandes conjuntos de dados.
- Repetível e consistente.
- Os resultados podem ser personalizados.
- auditável.
- Instantâneo versus tendência.

A escolha de uma estatística de desproporcionalidade para a deteção de sinais deve basear-se principalmente na facilidade de implementação, interpretação e otimização dos recursos.

MÉTODOS TRADICIONAIS (Análise qualitativa)

Os métodos tradicionais são complementares dos métodos de análise estatísticos e servem para confirmar ou desmentir associações detetadas por meio de métodos estatísticos (desproporções)

- Análise de casos individuais → Qualidade dos dados
- Análise de séries de casos → *Line-listing*
- Associação de Eas por categorias VeDDRA (SOC, HLT)
- Mudança na frequência de notificações → Análise de tendências
- Pesquisa em literatura científica
- Informação de autoridades sanitárias
- Redes sociais

ANÁLISE DOS CASOS

Seleção dos casos em causa e revisão dos dados:

- Qualidade e natureza da informação → importância da boa qualidade dos dados e da monitorização (ex. resultados de ensaios subsequentes)
- Associação temporal (ex. anafilaxia / sarcomas vacinais)
- Força da associação (n.º de casos, resultado da desproporcionalidade)
- Ausência de sintomas antes da exposição
- Relação exposição – resposta (*challenge – dechallenge*)
- Consistência do evento adverso com o perfil farmacológico
- Consistência do evento adverso com efeitos conhecidos de outros medicamentos similares (efeito de classe)
- Ausência de explicação alternativa (ex. medicação concomitante, comorbilidades, fatores de risco)

INVESTIGAÇÃO NA LITERATURA CIENTÍFICA / OUTRAS FONTES

- Literatura científica internacional: publicações de estudos por princípio ativo, meta-análise de dados, etc.
- RCMV noutros países /RCMV de outros M.V. com mesmo P.A.
- Redes Sociais
- Defeitos de Qualidade
- Informações da autoridades e publicações de alertas em sítios web de outros países

The screenshot shows a webpage from the FDA's U.S. Food & Drug Administration. The header includes the FDA logo and navigation links for Home, Animal & Veterinary, Safety & Health, Product Safety Information, and a search bar. The main title of the page is "Dear Veterinarian Letter regarding adverse events associated with extra-label use of fenbendazole in dogs". Below the title are sharing options (Share, Post, LinkedIn, Email, Print). The page content begins with a salutation to the Dear Veterinarian, stating that the FDA has been monitoring reported cases of bone marrow hypoplasia and pancytopenia associated with extra-label use of fenbendazole in dogs. A sidebar on the left provides links to Product Safety Information, Adverse Event Reports for Animal Drugs and Devices, and Animal Drug Shortage information. A footer on the right indicates the content is current as of 04/08/2024.

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home / Animal & Veterinary / Safety & Health / Product Safety Information / Dear Veterinarian Letter regarding adverse events associated with extra-label use of fenbendazole in dogs

Dear Veterinarian Letter regarding adverse events associated with extra-label use of fenbendazole in dogs

Product Safety Information

Adverse Event Reports for Animal Drugs and Devices

Animal Drug Shortage

Dear Veterinarian,

For the past several years, the U.S. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine has been monitoring reported cases of bone marrow hypoplasia and pancytopenia associated with extra-label use (i.e., treating longer than the labeled duration) of fenbendazole products in dogs (Panacur C, Safeguard Canine, and Panacur Granules 22.2%). As of October 20, 2023, FDA has received 12 reports of bone marrow

Content current as of:
04/08/2024

DOSE FACTOR / PUBLICAÇÃO DA INCIDÊNCIA de SEAs na UNION PHARMACOVIGILANCE DATABASE



19 December 2023
EMA/CVMP/PhVWPV/399363/2023-corrigendum
Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

Guideline on the calculation of dose factor to be submitted to the Union Product Database (UPD)

Guideline on the calculation of dose factor to be submitted to the Union Product Database (UPD)

Table of contents

Introduction	3
1. Legal basis related to the generation and publication of reporting incidence in EudraVigilance Veterinary.....	3
2. Volume of sales submissions to Union Product Database	4
2.1. Annual volume of sales data	5
2.2. Species split	5
2.3. Dose factor.....	5
2.3.1. VMPs indicated for single dose administration	6
2.3.2. VMPs indicated for short-term treatment with a defined treatment course	8
2.3.3. VMPs indicated for both short and long-term treatment without a defined length of treatment	9
2.3.4. VMPs indicated for long-term (life-long) treatment or continuous supplementation ..	10
2.3.5. Special considerations.....	11
Appendix 1: List of standard average weights for target species.....	13

VETERINARY SIGNAL ASSESSMENT REPORT

Veterinary signal assessment report template

Marketing authorisation holders should use the template below to provide their assessment of all signals detected and validated in the Union Pharmacovigilance database (EudraVigilance Veterinary(EVV)) or from any other sources, including the MAH's own database.

This includes:

- signals for which the MAH proposes further regulatory actions/measures (e.g., update of the product information (PI)),
- signals for close monitoring,
- signals that are refuted by the MAH,
- signals which are currently placed under close monitoring and the MAH has subsequently undertaken further analysis (i.e. follow – up assessment).

The template has been revised in order to provide MAHs with detailed guidance on the information required for signal submissions and to ensure a consistent approach for all types of validated signals.

Some of the main changes implemented refer to the inclusion of a standardised overview of signals (e.g. in terms of the VeDDRA terms linked to the submitted signal, the type of signal: in initial or follow-up), a more comprehensive guidance on what information should be included in each section of the assessment report template, reference to mandatory dates for analysis, EVV queries and to the creation of standardised statements for the outcome of the assessment, available in the conclusion section.



EMA/464566/2021 - Rev.2
Veterinary Medicines Division



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Veterinary Signal Assessment Report for <Active substance/INN – BRANDNAME (therapeutic class¹) and adverse event(s) (VeDDRA term(s))>

General guidance

This template should be used by marketing authorisation holders (MAHs) to provide their assessment of all signals detected and validated in the Union Pharmacovigilance database (EudraVigilance Veterinary/EVVet) or from any other sources, including the MAH's own database. This includes:

- signals for which the MAH proposes further regulatory actions/measures (e.g., update of the product information (PI)),
- signals for close monitoring,
- signals that are refuted by the MAH,
- signals which are currently placed under close monitoring and the MAH has subsequently undertaken further analysis (i.e. follow – up assessment).

VETERINARY SIGNAL ASSESSMENT REPORT

- 04/12/2025

The template should be filled in considering also the guidance provided in the current version of the [Veterinary Union Pharmacovigilance Database - Best Practice Guide](#), which was also recently updated to include practical advice in relation to the signal management process and its management through the EMA digital systems IRIS and EudraVigilance Veterinary Data Warehouse.



Veterinary signal assessment report for marketing authorisation holders

Reference Number: EMA/464566/2021 Rev.2

English (EN) (156.65 KB - DOCX)

First published: 29/03/2022 Last updated: 04/12/2025



EMA/464566/2021 - Rev.2
Veterinary Medicines Division



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Veterinary Signal Assessment Report for
<Active substance/INN – BRANDNAME (therapeutic class¹) and adverse event(s) (VeDDRA term(s))>

General guidance

This template should be used by marketing authorisation holders (MAHs) to provide their assessment of all signals detected and validated in the Union Pharmacovigilance database ([EudraVigilance Veterinary \(EVUVer\)](#)) or from any other sources, including the MAH's own database.

This includes:

- signals for which the MAH proposes further regulatory actions/measures (e.g., update of the product information (PI)),
- signals for close monitoring,
- signals that are refuted by the MAH,
- signals which are currently placed under close monitoring and the MAH has subsequently undertaken further analysis (i.e. follow-up assessment).

ARTEFATOS NA ANÁLISE DE SINAIS

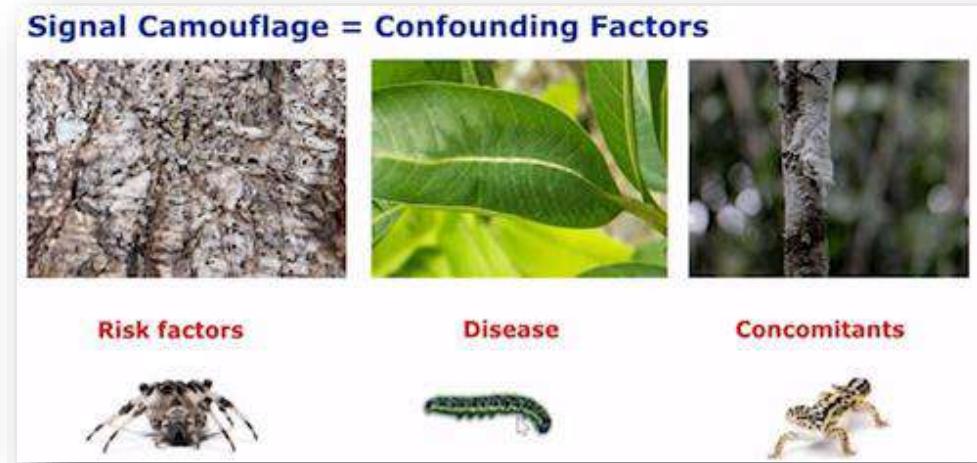
Diferentes fatores podem influir os dados que se usam para Detecção de Sinais por métodos estatísticos, que podem criar “interferências” que podem levar a uma má interpretação dos dados.

Weber Effect: fenômeno de aumento do volume de notificações de SEA para novos medicamentos nos primeiros anos da AIM. Pensa-se que os medicamentos mais antigos são mais bem compreendidos, uma vez que existem há mais tempo e, por conseguinte, os profissionais de saúde sentem que há menos necessidade de notificar SEA. Isto pode conduzir ao viés ao comparar medicamentos com períodos diferentes desde a comercialização.

The Weber effect, which constitutes a peak in adverse event (AE) reporting of a drug at the end of second year after regulatory approval followed by a continuous decline thereafter, has been considered an important bias for a long time. 26 dic 2022

ARTEFATOS NA ANÁLISE DE SINAIS

Elementos de camuflagem / confusão (Confounding): associação não devida à exposição, mas a uma variável externa que está ligada à exposição.



Normalmente encontraremos estes fatores de «confusão» quando existem outros medicamentos concomitantes que podem estar associados ao EA, fatores de risco do animal ou dos grupos de animais ou doenças subjacentes.

Importante: Analisar sempre a informação dos casos (método qualitativo)

ARTEFATOS NA ANÁLISE DE SINAIS

Masking Effect: o mascaramento é um problema estatístico em que os verdadeiros sinais de desproporção são escondidos pela presença de outros medicamentos na base de dados. Não existe um algoritmo para identificar potenciais medicamentos «mascaradores» para os eliminar para uma análise mais aprofundada da desproporcionalidade.

Um grande N.^o de casos com o PT em análise noutros medicamentos faz que não haja desproporção (ROR <2), já que o denominador será grande em relação ao numerador.

Ex.: EA muito frequentes numa espécie.

SIGNAL TRACKING – Interno e Inspeções

IMPORTANTE: O que não está escrito não foi feito → Documentar o processo de acompanhamento e inspeção internos.

- Gravar toda a documentação da deteção de sinais
- Resultados da DWH, pesquisas bibliográficas, outras fontes
- Gravar as "*line listing*" com os casos analisados e marcando os tenham a informação suficiente para a avaliação do sinal (por ex., por PT, por grupos de PT ou por SOC)
- Gravar os dados de vendas, incidências, etc.

A photograph of an agricultural worker in a full-body white protective suit and mask, spraying a green hose onto the leaves of orange trees in a grove. The scene is set during the day with bright sunlight.

3 – UNION PHARMACOVIGILANCE DATABASE

UNION PHARMACOVIGILANCE DATABASE

EVWeb

- Criar, enviar e receber AEs + ACK
- Pesquisa de AE

DWH

- Signal Management analysis:
consultas, filtros, Line Listing ...

IRIS

- Resultados da Gestão dos Sinais,
Declaração Anual e resultados das
inspeções

A photograph of a person wearing a full-body white protective suit, a respirator mask, and a hood, spraying a citrus orchard with a hose. The person is positioned on the right side of the frame, facing left. The background shows rows of citrus trees with green leaves and yellow fruit. A large yellow rectangular overlay covers the center-left portion of the image, containing the text.

4 – NOTIFICAÇÃO DE SINAIS

Welcome to IRIS

A secure online platform for handling product-related scientific and regulatory procedures with EMA

Sign In



Quick links



Access & submission

Learn about the IRIS registration and submission process



Public registers & Data

Information on orphan, waiver, designation, parallel distribution network register

28 November 2025

EMA/444925/2018

Procedures

Orphan designation
Apply for orphan designation for a medicine and manage related pre- and post-approval designation activities (e.g., maintenance, transfers, amendments, withdrawal, annual reports)

Submit notifications

Innovation Task Force's consultation
Apply for a briefing meeting with EMA's Innovation Task Force

Request a waiver

Marketing status
Report changes in the marketing status of a single product, or multiple products at the same time, for each organization and EU Member State. You can also submit notifications of marketing variation, if necessary, and make decisions on your

Submit annual reports

IRIS guide for applicants

How to create, submit and manage IRIS applications, for industry and individual applicants

Version 3.11

DUE DATES

Recommended due dates for submitting annual statements

Marketing authorisation holders should report the outcomes of their **signal management activities** on an annual basis.

The recommended due dates for submitting these **annual statements** via EMA's [IRIS platform](#) for all veterinary medicines is available below.

More information on submitting annual statements is available in the [VGVP guideline](#) module on signal management.



Recommended due dates for submitting annual statements for centrally and non-centrally authorised products (CAPs and non-CAPs) and homeopathic medicinal products

Reference Number: EMA/546918/2023 Rev. 1

English (EN) (135.71 KB - XLSX)

[View](#)

First published: 05/12/2023 **Last updated:** 19/12/2024

DECLARAÇÃO ANUAL

De acordo com o Artigo 81(2) do Regulamento (UE) 2019/6 e o Artigo 19 do Regulamento de Execução (UE) 2021/1281 da Comissão.

- Uma vez por ano, após a Deteção de Sinal na DWH
- Na secção IRIS para «**Apresentação das declarações anuais**»
- Data máxima de envio «DATA DEVIDA (DUE DATE)»

Annual submission statements

- Incumprimento → → Possível Inspeção



Benefit-risk balance	
<input checked="" type="checkbox"/>	I confirm that the benefit-risk balance remains unchanged
	A procedure is ongoing concerning the benefit-risk assessment
Adherence to VGVP guidelines	
<input checked="" type="checkbox"/>	I confirm that the signal management process has been conducted in compliance with the pharmacovigilance guidelines published by the Agency (VGVP) and all assessed signals have been submitted

ENVIO DOS SINAIS

Todos os sinais validados devem ser enviados através da secção da IRIS correspondente à "Signal management submission"

- **Sinais com mudança na relação B/R** – em qualquer momento do processo de SD contínuo realizado pelo TAIM usando o "[**Signal Assessment Report template for marketing authorisation holders**](#)"
 - . ESI → em 3 dias úteis
 - . Os outros Sinais que impliquem mudança de B/R sobre animais / pessoas / ambiente que requeiram uma potencial ação reguladora → 30 dias
- **Sinais sem mudança no relação B/R** – em qualquer momento antes da DUE DATE ou ao mesmo tempo que a "Annual Statement" (mas na secção da "Signal management submission")

ENVIO DOS SINAIS

- **Sinal refutado** – se a informação disponível neste momento sugere que **não é provável uma associação causal** → nenhuma ação para além da farmacovigilância de rotina.
 - . Completar ao menos os dados mínimos no **Veterinary signal assessment report for marketing authorisation holders**.
 - Período
 - Número de casos do período
 - Número de casos acumulados
 - Um resumo breve dos casos analisados / outras fontes de dados
 - Conclusão da avaliação

Importante: Um Sinal refutado não é um sinal “encerrado” já que podem aparecer novos dados que forneçam informações sobre uma possível associação causal.

ENVIO DOS SINAIS

- **Close monitoring** – se as informações disponíveis neste momento forem **insuficientes para concluir sobre uma associação causal**, mas se espera que mais informações forneçam evidências que possam alterar esta conclusão → enviar pela IRIS uma atualização elencando a nova informação.

Se não houver informações suficientes (por exemplo, poucos casos), preencher pelo menos alguns dados mínimos no **Veterinary signal assessment report for marketing authorisation holders**.

- Período
- Número de casos do período
- Número de casos acumulados
- Um resumo breve dos casos analisados / outras fontes de dados
- Conclusão da avaliação

ENVIO DOS SINAIS

- **Sinal com ações regulatórias** – se as informações disponíveis apoiam uma associação causal que resulta numa mudança do B/R ou um novo risco → propor medidas de minimização de riscos.

Usar sempre o **Veterinary signal assessment report for marketing authorisation holders**.



EMA/464566/2021 - Rev.2
Veterinary Medicines Division



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Veterinary Signal Assessment Report for
<Active substance/INN – BRANDNAME (therapeutic class¹) and adverse event(s) (VeDDRA term(s))>

General guidance

This template should be used by marketing authorisation holders (MAHs) to provide their assessment of all signals detected and validated in the Union Pharmacovigilance database (EuropaVigilance Veterinary/EUVar) or from any other sources, including the MAH's own database.

This includes:

- signals for which the MAH proposes further regulatory actions/measures (e.g., update of the product information (PI)),
- signals for close monitoring,
- signals that are refuted by the MAH,
- signals which are currently placed under close monitoring and the MAH has subsequently undertaken further analysis (i.e. follow-up assessment).

RECOMENDAÇÕES / MEDIDAS DE AÇÃO

- Mudança do RCMV

G.I.19 Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet to implement the outcome of the MAH's signal management process according to Article 81(2) of Regulation (EU) 2019/6	Documentation to be supplied	Timetable
	1, 2	R
Documentation		
1. A confirmation that the related signal has been submitted in the Union Pharmacovigilance database, in the module for Veterinary Signal Management (VSM) submissions (IRIS). The procedure number for the VSM submission in IRIS (e.g., EMA/VS/XXXXXXXXXX) will suffice. 2. The veterinary signal assessment report for MAHs in line with the relevant template available on the EMA website, and any references or supporting documentation.		
Note: This variation covers the situations where the new data consists mostly of data from the Union pharmacovigilance database. For cases where studies or extensive published literature references are to be submitted, or where the recommendations to update the product information concern several safety-related or lengthy sections, or where other risk minimisation measures are involved, variation G.I.4 applies. Further guidance is available in the template for the veterinary signal assessment report available on the EMA website.		

RECOMENDAÇÕES / MEDIDAS DE AÇÃO

- Mudança do RCMV



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 December 2023
EMA/CVMP/150343/2016-Rev.4
Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

Questions and answers on describing adverse events in
the product information (summary of product
characteristics (SPC) and package leaflet (PL))

RECOMENDAÇÕES / MEDIDAS DE AÇÃO

- Comunicação direta dos profissionais de saúde animal (DaHPC)
- <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/post-authorisation-veterinary-medicines/pharmacovigilance-veterinary-medicines/veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp>



Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) - Module: Veterinary pharmacovigilance communication

Adopted

Reference Number: EMA/63454/2021

Legal effective date: 28/01/2022

English (EN) (320.27 KB - PDF)

First published: 18/11/2021

[View](#) ⓘ

▪ **Outras medidas adicionais de minimização dos riscos:**

materiais educativos (profissionais/proprietários), retirada de lotes, estudos pós-autorização, suspensão da autorização, etc.

5 – CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

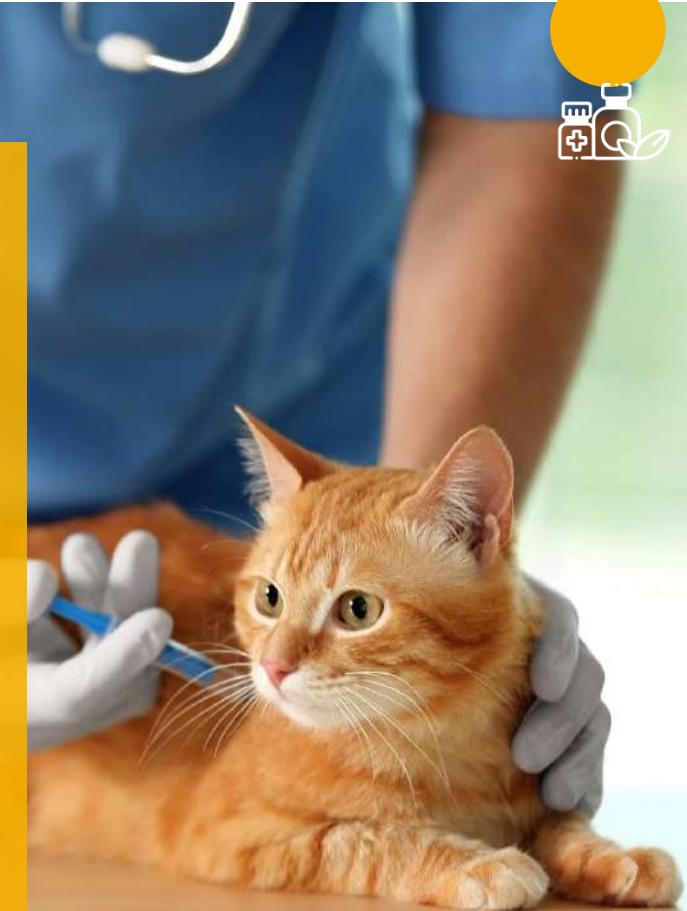
- Não há nenhum botão na DWH que nos diga que é realmente um sinal. O conhecimento e a experiência crescerão com a **experiência prática**.
- Os casos recebidos ao longo de um período devem ser **sempre** analisados no contexto dos **dados acumulados na** base de dados.
- Há que confirmar se o **evento** está adequadamente refletido no RCMV: um evento pode considerar-se refletido, mas o sinal pode proporcionar nova informação (ex. especificação anatómica adicional, gravidade ou duração) ou o evento pode não ser considerado abrangido se esta especificação não for refletida corretamente (por exemplo: hipersensibilidade → anafilaxia).

CONCLUSÕES

- **Um sinal não é definido por uma desproporção no ROR da base de dados**, mas uma desproporção pode ajudar a centrar e priorizar «o que analisar» → Os métodos estatísticos devem ser sempre complementados por análises qualitativas (análise de casos).
- O processo de deteção de sinais é um processo contínuo após DATA DEVIDA) → **definir a periodicidade da análise de acordo com a análise de risco de cada medicamento**; O objetivo é fornecer uma avaliação de elevada qualidade de todos os elementos de prova disponíveis e tomar decisões caso a caso.
- **Tem de ser flexível** → cada sinal é diferente, não existe um guia simples sobre o que fazer com cada sinal, uma vez que os medicamentos são muito diferentes, bem como os casos comunicados e todas as provas que suportam um sinal.
- Os **critérios clínicos** devem ser sempre aplicados na avaliação de um sinal.



Agradecimento a Beatriz Martinez Cea



Obrigad@

Campo Grande nº 50
1700-093 Lisboa
Tel.: +351 213 239 500
www.dgav.pt

