



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de **Medicamentos Veterinários**

Lisboa, 15 12 2025

Margarida Giraldes
EU & UK QPPV, Elanco Animal Health

Boas Práticas DGAV & APIFVET

Sessão de Esclarecimento - Farmacovigilância Veterinária

Sessão 2: Farmacovigilância Veterinária na Prática: Perspetiva e desafios da Indústria

Gestão de Sinal – ponto de vista da indústria

- ✓ O que mudou com o novo Regulamento (EU) 2019/6 (em vigor desde 28 Jan 2022)
- ✓ Experiência da indústria e desafios
- ✓ Perspetivas para o futuro

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

O que mudou com o novo Regulamento (EU) 2019/6 (em vigor desde Jan 2022)?

Qual o propósito? redução da carga administrativa para a indústria e para as Autoridades, mantendo o foco científico das actividades de monitorização da segurança.

- ✓ Titulares de AIM não submetem PSUR (Relatórios Periódicos de segurança)
- ✓ Titulares de AIM são responsáveis pela monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento veterinário, através do processo de **gestão de sinais**

Mudanças muito significativa para os titulares de AIM e para as Autoridades!



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Breve introdução à Detecção e Gestão de Sinal

O que é um sinal?

- Informação proveniente de uma ou várias fontes, que sugere **uma potencial nova associação causal**, ou um **novo aspeto de uma associação causal conhecida**, entre uma intervenção e um evento adverso ou um conjunto de eventos adversos relacionados, que é considerada suscetível de justificar uma investigação mais aprofundada de possíveis nexos de causalidade.

Detecção de sinal

- Métodos de deteção de sinal: qualitativos e quantitativos (análise estatística)
- Geralmente uma combinação de análise estatística e avaliação clínica dos relatos de eventos adversos
- Análise de desproporcionalidade

Gestão de sinal

- Tipo de monitorização e frequência baseadas no risco
- Como determinar o risco?
 - Tipo de medicamento
 - Tempo no mercado
 - Estabilidade do perfil de segurança
 - Riscos identificados

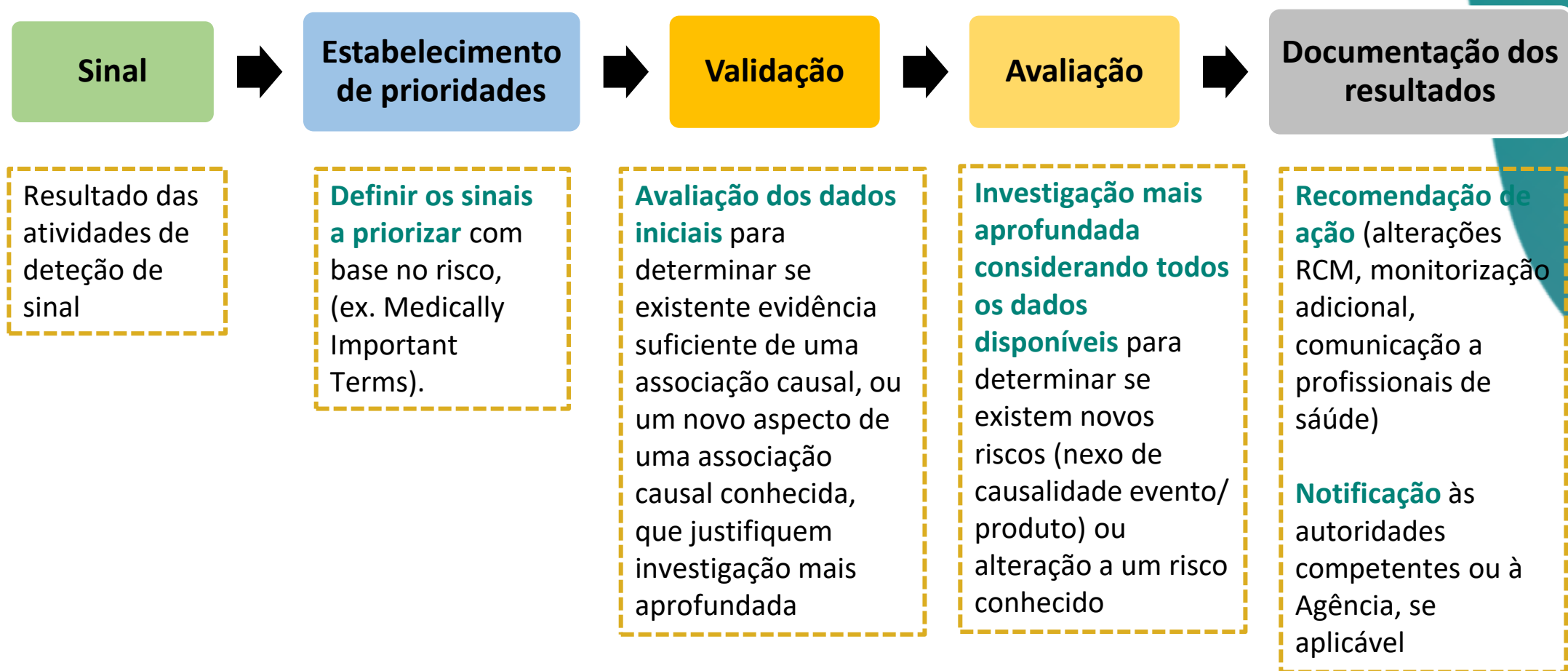


APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Breve introdução à Detecção e Gestão de Sinais



Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

O que mudou com o novo Regulamento (EU) 2019/6 (em vigor desde Jan 2022)?

1) Detecção de sinal na base de dados de farmacovigilância da União:

- EVVET-DWH: módulo na base de dados da união (UPD) – deteção de sinal e avaliação de dados
 - Pelo menos anualmente (produtos mesmo/similar)
 - Dados globais
 - Análise estatística (análise de desproporcionalidade – compara a proporção de eventos adversos nos animais expostos a um determinado fármaco com a proporção do mesmo evento nos restantes fármacos na base de dados, para avaliar o quanto divergem e se se verifica uma frequência mais aumentada).
 - O método estatístico usado na EVVET-DWH para análise de desproporcionalidade é o ROR (Reporting odds Ratio).
 - Um alerta não significa que haja uma relação de causalidade ou significância clínica

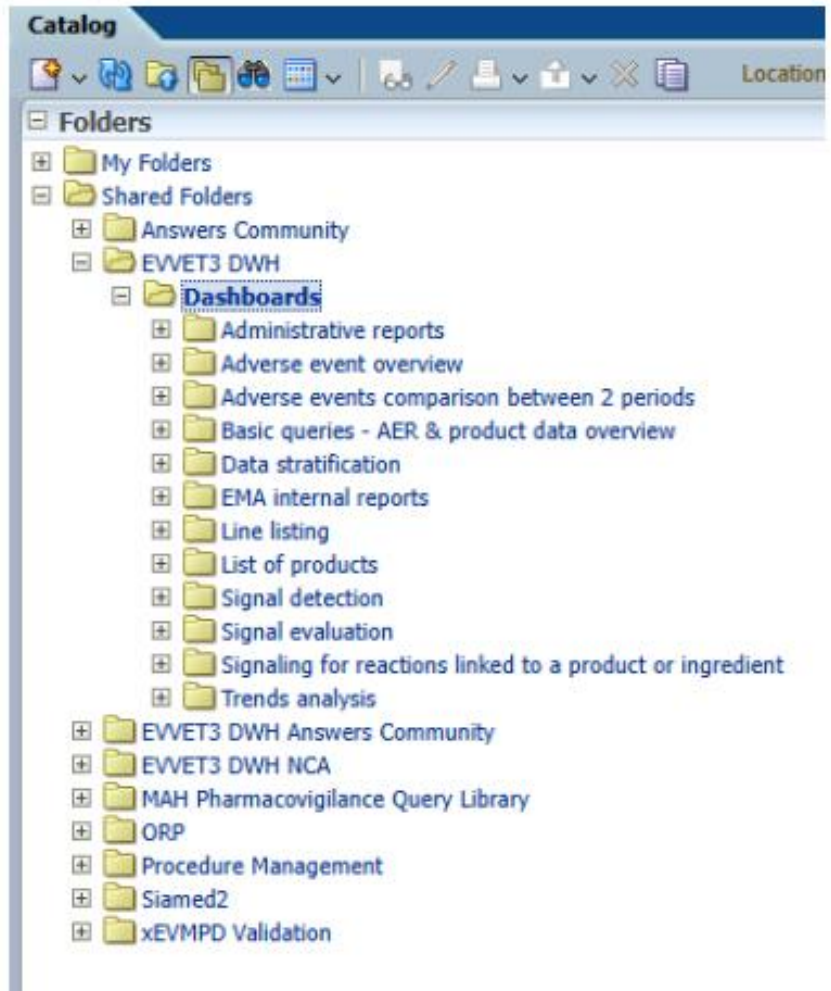


APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

O que mudou com o novo Regulamento (EU) 2019/6 (em vigor desde Jan 2022)?



- Diferentes “dashboards” disponíveis para a deteção de sinal e avaliação dos dados



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 November 2025
EMA/371192/2021 Rev.13
Veterinary Medicines Division

Veterinary Union Pharmacovigilance Database – Best Practice Guide



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

O que mudou com o novo Regulamento (EU) 2019/6 (em vigor desde Jan 2022)?

2) Implementação e documentação do processo de gestão de sinal (etapas slide anterior)

3) Resultados do Processo de gestão de sinais e ações aplicáveis:

- Identificação de **alteração na relação benefício-risco** ou **novo risco**: notificação às autoridades competentes ou à Agência no prazo máximo de 30 dias + implementação medidas necessárias, em conformidade
- **Identificação sinais emergentes**: notificação em 3 dias
- **Sinais em monitorização/ sinais validados mas refutados** (sem impacto na relação benefício-risco): notificação até à data da declaração anual de benefício-risco.

4) Registo anual da conclusão sobre a relação benefício-risco de cada um dos medicamentos na base de dados de farmacovigilância da União e confirmação que o processo de gestão de sinais foi realizado (datas de submissão com base no código ATCvet - publicadas pela Agência Europeia do Medicamento)



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Experiência da Indústria e desafios

- **Clareza dos conceitos e definições:** fundamental para evitar discrepâncias na interpretação do que constitui um „sinal“ e, conseqüentemente, se os sinais são adequadamente reportados pelos titulares de AIM
- **Clareza dos processos** - fundamental para a sua correta interpretação e implementação
 - Critérios claros para consistência e transparência na avaliação de sinais, evitando divergência na interpretação dos dados
 - Abordagem dos titulares de AIM - adaptada ao portfolio
 - Necessária flexibilidade na deteção de sinal - análise estatística não é adequada em todas as circunstâncias.
- **Ausência de uma abordagem harmonizada**, entre as autoridades europeias, na deteção de sinal.

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Experiência da Indústria e desafios

- **Limitações na deteção de sinal na base de dados da União (EVVET – DWH)** – pelo menos uma vez por ano
 - Impossibilidade de excluir eventos adversos não espontâneos
 - A base de dados apenas contém a totalidade dos eventos adversos (graves e não graves) desde 2022
 - Dados disponíveis não representativos para uma análise cumulativa
 - Processo complexo e de utilidade limitada
 - Deteção de sinal na base de dados dos titulares de AIM – adequada e suficiente

Anteriormente também um requisito na legislação dos medicamentos de Medicina Humana mas abandonado devido ao valor limitado!

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Experiencia da Indústria e desafios

- Template para notificação de sinais (Veterinary Signal Assessment Report- VSAR) – nova versão publicada a 04. 12.2025 - passou a ser mandatório também para:

- **Sinais em monitorização**
- **Sinais validados mas refutados** (sem alteração na relação benefício-risco)!

(Anteriormente já aplicável para sinais confirmados – alteração na relação benefício-risco ou novo risco, com recomendação para ação).

Valor adicionado é mínimo - informação requerida é extensa, o template repetitivo...

Exige sempre a análise na base de dados da União – nem sempre relevante para os sinais em causa!

- **Submissão da declaração anual de beneficio-risco na UPD** : Exercício puramente administrativo

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Questões a abordar:

i) Quais as melhores abordagens em contexto de preparação de reunião de gestão de sinal? Estas deveriam ser alinhadas com a submissão dos annual statements?

Fatores a considerar:

- Datas da deteção de sinal na EVVET-DWH
- Datas de deteção de sinal na base de dados do Titular de AIM; planos de monitorização

ii) Tendo em conta que os reports obtidos da DWH são sempre muito sucintos em informação, que tópicos serão relevantes abordar em contexto de preparação do relatório de annual statement e que podem culminar no surgimento de sinais validados?

Fatores a considerar:

- Aplicar os métodos adequados à deteção de sinal, dependendo do tipo de produtos, números de casos, etc.
- Critérios para validação de sinais: Veterinary Union Pharmacovigilance Database – Best Practice Guide
- Todos os sinais validados – alvo de notificação na base de dados da União (portal IRIS)

lii) Um relatório com reporte de uma reação em 4 animais tem mais peso que reporte de uma reação num só animal? Como agilizar esta avaliação?

Fatores a considerar:

- Tipo de evento (MIT?, on-label/ off label?)
- Tipo de produto
- Número de animais afetados importante para o cálculo da incidência



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Experiencia da Indústria e desafios

BREXIT – Desafios adicionais para a indústria

- 17 Maio 2024 – Nova legislação dos Medicamentos Veterinários no Reino Unido
- Legislação semelhante à europeia – baseada na monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento veterinário, através do processo de gestão de sinais, mas....com diferenças importantes:
 - Submissão anual de conclusão sobre a relação benefício-risco - template em formato Excel
 - Submissão de dados venda - template em formato Excel
 - Submissão de sinais - template em formato Excel

Falhas na validação das submissões são frequente e as convenções adotadas para o nome dos documentos complexa!

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Experiencia da Indústria e desafios

BREXIT – Desafios adicionais para a indústria

- Submissões por grupo de produtos (mesmo/ similar)
- Grupos de produtos têm de ser submetidos ao VMD para aprovação prévia
- Titulares de AIM devem manter a informação dos grupos de produtos atualizada – novo formulário para notificações de alterações, medicamentos autorizados no Reino Unido e EEA, com prazos específicos.
- Os grupos de produtos serão, também, utilizados na futura submissão de eventos adversos de países terceiros, a partir de Janeiro 2027.

Acréscimo muito significativo no trabalho administrativo para os titulares de AIM!

Gestão de Sinal - ponto de vista da indústria

Perspectivas para o futuro

- Importante continuar discussões construtivas com as Autoridades, com foco na melhoria contínua, incorporando a experiência e os aprendizados resultantes da implementação do novo regulamento.



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de Medicamentos Veterinários



APIFVET

Associação Portuguesa da Indústria
Farmacêutica de **Medicamentos Veterinários**

Lagoas Parque, Edifício 7 – 1º Piso Sul
2740-244 Porto Salvo

board@apifvet.pt

+351 917 288 331