

FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

22 de novembro de 2021 | Volume 8, Números 2 e 3
2º e 3º Trimestres de 2021

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca de novas medidas para minimizar o risco de eventos adversos cardiovasculares major na utilização de Tofacitinib (Xeljanz ▼), do risco de reações adversas cutâneas graves (SCARs) com atezolizumab (Tecentriq ▼) e outros medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores e também dos relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite com inibidores da CDK4/6. Destaca-se ainda informação sobre as vacinas aprovadas e em avaliação para a prevenção da COVID-19, assim como os tratamentos em avaliação e aprovados para a COVID-19. Por último, é apresentada a atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) e os resultados da sua atividade no segundo e terceiro trimestres de 2021.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
COVID-19	7
Atividade científica da UFC	12
Resultados da atividade da UFC	13
Q&A	14

Pontos de especial interesse:

- ◆ Tofacitinib (Xeljanz ▼): novas medidas para minimizar o risco de eventos cardiovasculares adversos major
- ◆ Atezolizumab (Tecentriq ▼) e outros medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores: risco de reações adversas cutâneas graves (SCARs)
- ◆ Inibidores da CDK4/6 (abemaciclib ▼, palbociclib ▼, ribociclib ▼): relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite, incluindo casos graves
- ◆ Vacinas e tratamentos para a COVID-19:
 - Vacinas em avaliação e autorizadas.
 - Medicamentos em avaliação e autorizados.

Tofacitinib (Xeljanz ▼): novas medidas para minimizar o risco de eventos adversos cardiovasculares major

O tofacitinib não deve ser utilizado em doentes com mais de 65 anos de idade, fumadores, ex-fumadores ou com outros fatores de risco cardiovascular (como diabetes ou doença arterial coronária), a menos que não existam alternativas de tratamento adequadas.

Abreviaturas:

JAK – cinase de Janus

TNF-alfa – fator de necrose tumoral alfa

HR – *hazard ratio*

Referências:

1. Cohen SB and others. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open* 2020; volume 6, number e001395.

2. van Vollenhoven RF and others. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2012; volume 367, pages 508 to 519.

3. van der Heijde D and others. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis &*

Revisão de segurança

O tofacitinib (Xeljanz ▼) é um inibidor da cinase de Janus (JAK) autorizado para o tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e colite ulcerosa. O estudo ORAL Surveillance (A3921133) foi um ensaio clínico de segurança de grande dimensão, aleatorizado, com controlo ativo, para avaliar a segurança do tofacitinib versus inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa. O estudo envolveu 4.362 doentes com artrite reumatoide, com idade igual ou superior a 50 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional. Em 2018, os achados secundários deste estudo levaram a novas medidas para minimizar os riscos de tromboembolismo venoso e infeções graves e fatais com tofacitinib. Os *endpoints* co-primários do estudo A3921133 foram eventos adversos cardiovasculares major e neoplasias (com a análise excluindo cancro de pele não melanoma). As doses de tofacitinib incluídas no estudo foram de 5 mg, duas vezes ao dia, e 10 mg, duas vezes ao dia. Os *endpoints* nestes grupos foram comparados com aqueles de doentes aleatorizados para inibidores do TNF-alfa (etanercept, 50 mg, uma vez por semana, por via subcutânea, ou adalimumab, 40 mg, uma vez a cada duas semanas, por via subcutânea). Em 2021, os resultados finais do estudo A3921133 demonstraram que o tofacitinib estava associado a um aumento da incidência de enfarte do miocárdio não fatal e doenças malignas, particularmente cancro do pulmão e linfoma. Esses resultados levaram a uma revisão dos riscos do tofacitinib e como deveriam ser minimizados.

Risco cardiovascular

O estudo A3921133 demonstrou um aumento no enfarte agudo do miocárdio não fatal em doentes tratados com tofacitinib (*hazard ratio* (HR) para doses combinadas de tofacitinib versus inibidores de TNF-alfa de 2,20 (IC 95% 1,02 a 4,75)). Estes cálculos foram baseados em eventos ocorridos durante o tratamento ou 60 dias após a interrupção do tratamento. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de enfarte do miocárdio (fatal e não fatal) foram identificados usando um modelo de regressão de Cox com análise multivariada. Estes fatores foram idade superior a 65 anos, sexo masculino, tabagismo atual ou passado, história de diabetes e história de doença arterial coronária (que inclui enfarte do miocárdio anterior, doença coronária, angina de peito estável ou procedimentos anteriores da artéria coronária). Os resultados sugerem que estes riscos estão associados à dose de 5 mg, duas vezes ao dia, e à dose de 10 mg, duas vezes ao dia (que é aprovada apenas para colite ulcerosa).

Risco de neoplasia

O estudo A3921133 demonstrou um aumento do risco de neoplasia (com análise excluindo cancro da pele não melanoma), particularmente cancro do pulmão e linfoma, em doentes tratados com tofacitinib comparado a inibidores do TNF-alfa (HR para doses combinadas de tofacitinib de 1.48 (IC 95% 1.04 a 2.09)). Estes cálculos foram baseados em eventos que ocorreram durante o tratamento ou após a sua descontinuação até ao final do estudo. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de neoplasias (excluindo cancro da pele não melanoma) foram identificados usando um modelo de regressão de Cox com análise multivariada. Estes foram: idade superior a 65 anos e hábitos tabágicos (atuais ou passados). Foram ainda observados casos de cancro do pulmão e linfoma em doentes tratados com tofacitinib noutros estudos clínicos, em contexto de pós-comercialização.^{1,2,3,4} Os resultados sugerem que estes riscos estavam associados à dose de 5 mg, duas vezes por dia, e 10 mg, duas vezes por dia (aprovado apenas para colite ulcerosa). O cancro da pele não melanoma tinha sido previamente reportado em doentes tratados com tofacitinib e encontra-se descrito nas informações do produto. O risco poderá ser mais elevado em doentes tratados com tofacitinib, 10 mg, duas vezes por dia, do que em doentes tratados com 5 mg, duas vezes por dia. O exame dermatológico periódico é recomendado em doentes com risco aumentado de cancro da pele.

Rheumatism 2013; volume 65, pages 559 to 570.

4. Fleischmann R and others. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open* 2017; volume 3, article e000491.

Contextualização e indicações terapêuticas do tofacitinib

O tofacitinib (Xeljanz ▼) é um inibidor de JAK, autorizado na União Europeia desde março de 2017. Encontra-se autorizado para o tratamento de:

- Artrite reumatoide ativa moderada a severa, em combinação com metotrexato (exceto quando não tolerado ou inadequado) em adultos que apresentem resposta inadequada, ou com intolerância a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs);
- Artrite psoriática ativa, em combinação com metotrexato, em adultos que apresentem resposta inadequada, ou com intolerância a um ou mais DMARDs;
- Colite ulcerosa ativa moderada a severa em adultos que apresentem resposta inadequada, ausência de resposta, ou com intolerância a terapêutica convencional ou agentes biológicos.

O tofacitinib encontra-se ainda indicado para o tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular (fator reumatoide positivo [RF+] ou negativo [RF-] e oligoartrite extensa), e artrite psoriática juvenil (PsA), em combinação com metotrexato (exceto quando não tolerado ou inadequado), em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que tenham apresentado resposta inadequada à terapêutica com DMARDs. As formulações aprovadas do tofacitinib são comprimidos revestidos por película de 5 e 10 mg, e ainda comprimidos de libertação prolongada de 11 mg. Este último, na posologia de 1 dose por dia, demonstrou equivalência farmacocinética aos comprimidos revestidos por película de 5 mg, duas vezes por dia. Com base nos achados do estudo A3921133, o tofacitinib deve ser usado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo venoso, independentemente da indicação e dosagem. Os doentes com mais de 65 anos de idade apresentam risco aumentado de infeções graves e devem ser tratados com tofacitinib apenas se não houver tratamento alternativo.

Recomendações para profissionais de saúde

Informação sobre eventos cardiovasculares

- ◆ Um ensaio clínico de segurança em doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e com pelo menos um fator de risco cardiovascular (Estudo A3921133) concluiu que o inibidor de JAK tofacitinib estava associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares major em comparação com inibidores de TNF-alfa (etanercept ou adalimumab);
- ◆ Os seguintes fatores de risco preditivos foram identificados: idade acima de 65 anos, tabagismo atual ou passado, história de diabetes e história de doença arterial coronária (incluindo enfarte do miocárdio anterior, doença cardíaca coronária, angina de peito estável ou procedimentos da artéria coronária);
- ◆ Considerar o uso de tofacitinib em doentes com estes fatores de risco cardiovascular, independentemente da indicação, apenas se nenhuma alternativa de tratamento adequada estiver disponível.

Informação sobre malignidade

- ◆ O mesmo ensaio clínico de segurança em doentes com pelo menos um fator de risco cardiovascular (alguns dos quais também são fatores de risco de neoplasia) constatou que o tofacitinib estava associado a um risco aumentado de neoplasia (com a análise excluindo cancro da pele não melanoma [NMSC]), particularmente cancro do pulmão e linfoma, em comparação com inibidores de TNF-alfa;
- ◆ Os seguintes fatores de risco preditivos foram identificados: idade superior a 65 anos e tabagismo atual ou anterior;
- ◆ Considerar o uso de tofacitinib em doentes com estes e outros fatores de risco de neoplasia (história atual ou anterior de neoplasia diferente de NMSC tratada com sucesso), independentemente da indicação, apenas se nenhum tratamento alternativo adequado estiver disponível;
- ◆ • Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de *Drug Safety Update* volume 15, issue 3: October 2021: 1.

Atezolizumab (Tecentriq ▼) e outros medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores: risco de reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Foram reportados casos de reações adversas cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnsons (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) em doentes tratados com medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores, incluindo o atezolizumab. Os doentes devem manter-se atentos aos sinais de reações cutâneas graves e procurar cuidados médicos urgentes caso ocorram.

Revisão do atezolizumab e SCARs

O atezolizumab (Tecentriq ▼) é um medicamento imunoestimulador indicado no tratamento do cancro, nomeadamente da bexiga, pulmão e fígado. A potencial associação do atezolizumab a reações adversas cutâneas graves (SCARs) havia sido previamente descrita. Com base na evidência de uma análise recente, as SCARs são agora consideradas um risco identificado do atezolizumab. As informações do produto, incluindo o Folheto Informativo, foram atualizadas de forma a conter esta informação. Embora a revisão global dos casos não tenha encontrado relatos de SCARs para doentes tratados com atezolizumab com histórico destas reações com outro medicamento imunoestimulador, os profissionais de saúde são aconselhados a ponderar cuidadosamente o uso de atezolizumab em doentes que tiveram uma SCAR grave ou potencialmente fatal após o tratamento com um medicamento anticancerígeno imunoestimulador.

Detalhes de casos relatados com atezolizumab

Uma revisão dos dados de segurança do atezolizumab e risco de SCARs foi recentemente concluída na Europa. Em 31 de julho de 2020, uma análise cumulativa da base de dados de segurança da empresa identificou 99 casos de SCARs em todo o mundo (97 dos quais eram graves). Dos 99 casos, a maioria (48%) foi relatada em estudos clínicos, com 30% em contexto de pós-comercialização. Aproximadamente 23.654 participantes em ensaios clínicos e 106.316 doentes em contexto de pós-comercialização em todo o mundo foram expostos a atezolizumab até 17 de maio de 2020.¹

Dos 99 casos, 35 casos foram identificados como eritema multiforme, 25 casos como Síndrome de Stevens-Johnsons (SSJ), 12 casos como erupção cutânea tóxica, 8 casos como necrólise epidérmica tóxica (NET), 7 casos como dermatite bolhosa, 6 casos como dermatite exfoliativa generalizada, 4 casos como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e 2 casos como necrose cutânea. Dos 99 casos de SCARs, 36 foram confirmados por histopatologia ou diagnóstico especializado. Destes, 5 casos foram considerados de causalidade provável e 20 casos foram possivelmente relacionados temporalmente a vários medicamentos suspeitos, incluindo o atezolizumab. Na maioria dos casos (55 de 99), o desfecho foi relatado como recuperado. Em 21 casos, os doentes encontravam-se em recuperação e em 14 casos as reações persistiam sem recuperação. Um doente idoso que recebeu monoterapia com atezolizumab faleceu.

Com base em ensaios clínicos e dados pós-comercialização, o intervalo de tempo até ao início, relatado com mais frequência, foi dentro de 1 mês após a primeira dose de atezolizumab (37%; 38 casos). Quando notificado, o tratamento com atezolizumab foi suspenso ou interrompido em 58 casos e a dose não foi alterada em 16 casos. As taxas de incidência de SCARs, independentemente da gravidade, da monoterapia com atezolizumab (n = 3.178) e da terapia combinada (n = 4.371) em estudos clínicos promovidos pela indústria foram de 0,7% e 0,6%, respetivamente.

Risco de SCARs com outros medicamentos imunoestimuladores

Outros medicamentos utilizados no tratamento do cancro pertencentes à mesma classe do atezolizumab, tais como cemiplimab, ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab contêm descrição de SCARs (incluindo SSJ e NET) como possíveis efeitos adversos no Resumo das Características do Medicamento (RCM) com um aviso e precauções associadas. O avelumab e o durvalumab são conhecidos por provocar outras reações adversas cutâneas imunomediadas. Quanto aos outros medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações cutâneas graves e o tratamento deve ser suspenso ou interrompido de acordo com a gravidade do evento, conforme descrito no RCM de cada produto.

Abreviaturas:

SCARs – do inglês; Severe Cutaneous Adverse Reactions (reações adversas cutâneas graves)

SJS – Síndrome de Stevens-Johnsons

TEN – necrólise epidérmica tóxica

DRESS – reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

AGEP – pustulose exantematosa generalizada aguda

Referências:

1. Dados de exposição utilizados sob autorização da Roche, 2021.

Sobre reações adversas cutâneas graves (SCARs)

As SCARs são um grupo heterogêneo de reações de hipersensibilidade retardada. Estes eventos consistem principalmente em pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP), SSJ, NET e DRESS e podem ser potencialmente fatais e levar a sequelas graves e potencialmente crônicas.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo casos de Síndrome de Stevens-Johnsons (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatados em doentes tratados com medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores, incluindo o atezolizumab;
- ◆ Aconselhar os doentes sobre a necessidade de procurar assistência médica urgente se ocorrerem reações cutâneas graves;
- ◆ Monitorizar os doentes quanto a sinais e sintomas de reações cutâneas graves e excluir outras causas;
- ◆ Se houver suspeita de SCAR, o tratamento deve ser suspenso e os doentes encaminhados a um especialista para diagnóstico e tratamento;
- ◆ Se forem confirmados SJS ou TEN, ou qualquer SCAR de grau 4 (com risco de vida), interromper permanentemente o tratamento com o medicamento imunoestimulador;
- ◆ Recomenda-se precaução ao considerar o uso de medicamentos imunoestimuladores associados a SCARs em doentes com histórico de SCARs com risco de vida com outros medicamentos anticancerígenos imunoestimuladores;
- ◆ • Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 11: June 2021: 2.

Inibidores da CDK4/6 (abemaciclib ▼, palbociclib ▼, ribociclib ▼): relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite, incluindo casos graves

Foram reportados casos de doença pulmonar intersticial e pneumonite em doentes tratados com inibidores da CDK4/6, indicados no tratamento de alguns tipos de cancro da mama. É necessário que os doentes tratados com estes medicamentos estejam cientes da necessidade de procurar assistência médica urgente em caso de desenvolvimento ou agravamento de sintomas respiratórios.

Abreviaturas:

CDK – cinase dependente de ciclina
 HR – recetor hormonal
 HER2 – recetor 2 para o fator de crescimento epidérmico humano
 LHRH – hormona libertadora de hormona luteinizante
 RCM – Resumo das Características do Medicamento
 FI – Folheto Informativo

Inibidores da CDK4/6

Os inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 (inibidores CDK4/6) abemaciclib (Verzenio ▼), palbociclib (Ibrance ▼), e ribociclib (Kisqali ▼) estão autorizados para o tratamento de cancro da mama HR-positivo, HER2-negativo ou metastático, em combinação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant. Em mulheres na pré-menopausa ou peri-menopausa, a terapêutica endócrina deverá ser combinada com um agonista da hormona libertadora de hormona luteinizante (LHRH).

Revisão de casos de doença pulmonar intersticial e pneumonite

Foram reportados casos de doença pulmonar intersticial e pneumonite em doentes tratados com inibidores da CDK4/6, como o abemaciclib, palbociclib, and ribociclib. Alguns dos casos reportados tiveram desfecho fatal.

Na sequência das revisões europeias dos dados de segurança, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) para estes produtos foram atualizados de forma a incluir advertências sobre estes riscos. Para os doentes que apresentem sintomas respiratórios de novo ou agravamento e que são suspeitos de terem desenvolvido doença pulmonar intersticial ou pneumonite, deverão ser consultadas as informações do produto, particularmente as secções 4.2 e 4.4 do RCM, e considerar a interrupção, modificação ou descontinuação da dose de acordo com a gravidade do evento.

Frequência de doença pulmonar intersticial e pneumoniteEnsaio clínico

Para o abemaciclib, as informações do produto indicam que 3,4% dos participantes tratados em ensaios clínicos (n = 768) desenvolveram doença pulmonar intersticial ou pneumonite de qualquer grau de gravidade. A frequência de eventos de grau 3 (graves) foi de 0,4% e de eventos de grau 4 (com risco de vida) foi de 0,1% dos participantes.¹

Referências:

1. Classificação de eventos de acordo com os Critérios de

Terminologia
Comum para
Eventos Adversos
(CTCAE).

Para o palbociclib, as informações do produto indicam que 1,4% dos participantes tratados em ensaios clínicos (n = 872) desenvolveram doença pulmonar intersticial ou pneumonite de qualquer grau. Um evento de grau 3 foi relatado (0,1%) e nenhum evento de grau 4 foi relatado (embora tenham sido relatados casos fatais após a comercialização).

Para o ribociclib, as informações do produto indicam que a doença pulmonar intersticial (qualquer grau: 0,3%, incluindo 0,1% de grau 3) foi relatada no grupo tratado com ribociclib em estudos clínicos, sem casos no grupo tratado com placebo. A pneumonite foi relatada em ambos os grupos tratados com ribociclib e placebo (qualquer grau: 0,4%; sem eventos de grau 3 ou 4 em nenhum dos grupos).

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O abemaciclib, palbociclib e ribociclib são indicados no tratamento de alguns tipos de cancro da mama localmente avançados ou metastáticos;
- ◆ Existiram relatos de doença pulmonar intersticial e pneumonite com estes medicamentos, em alguns casos graves ou fatais;
- ◆ Durante as consultas clínicas, os doentes deverão ser questionados sobre os sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial e pneumonite, como tosse ou dispneia, e aconselhados a procurar assistência médica se ocorrerem;
- ◆ Avaliar os doentes com sintomas respiratórios de novo ou agravamento dos mesmos, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM), particularmente as secções 4.2 e 4.4, e considerar a interrupção, modificação ou descontinuação da dose de acordo com a gravidade do evento;
- ◆ Garantir que os doentes recebem uma cópia do Folheto Informativo (FI), que fornece informações sobre o medicamento e explica os sintomas aos quais os doentes devem estar atentos;
- ◆ • Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 11: June 2021: 1.

Vacinas e tratamentos para a COVID-19

PRAC determina evidência insuficiente para estabelecer ligação com MIS

O Comité de Farmacovigilância e Avaliação de Risco da EMA (PRAC) concluiu que atualmente não há evidência suficiente sobre uma possível ligação entre as vacinas COVID-19 e casos muito raros de síndrome inflamatória multissistémica (MIS).

A MIS é uma doença inflamatória grave rara que afeta várias partes do corpo e cujos sintomas podem incluir cansaço, febre intensa persistente, diarreia, vômitos, dor de estômago, dor de cabeça, dor no peito e dificuldade em respirar. A MIS foi relatada anteriormente em doentes previamente infetados pelo SARS-CoV-2.

A avaliação do comité foi baseada nos dados provenientes da notificação espontânea disponíveis, que atualmente não justificam uma atualização do Resumo das Características do Medicamento. O PRAC incentiva todos os profissionais de saúde a notificarem quaisquer casos de MIS que possam ter ocorrido após a vacinação e outros eventos adversos em pessoas que recebem estas vacinas.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>

PRAC avalia dados adicionais sobre risco de miocardite e pericardite associado a vacinas de mRNA

O PRAC encontra-se a avaliar dados adicionais sobre o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com as vacinas COVID-19 Comirnaty® e Spikevax (anteriormente COVID-19 Vaccine Moderna)®.

A miocardite e pericardite são doenças inflamatórias do coração. Os sintomas podem variar, mas geralmente incluem falta de ar, batimento cardíaco forte que pode ser irregular (palpitações) e dor no peito. O PRAC havia analisado anteriormente casos de miocardite e pericardite notificados espontaneamente no Espaço Económico Europeu (EEE). A revisão foi concluída em julho de 2021 com a recomendação de adicionar as duas condições como reações adversas nas informações do produto para estas vacinas, juntamente com um aviso para aumentar a consciencialização entre os profissionais de saúde e população em geral.

O comité pediu ainda às empresas que comercializam estas vacinas para efetuarem uma revisão aprofundada de todos os dados publicados sobre a associação de miocardite e pericardite, incluindo dados de ensaios clínicos, dados da literatura e dados disponíveis no domínio público.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>

EMA termina *rolling review* da vacina contra a COVID-19 CVnCoV após pedido da CureVac AG

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) terminou a *rolling review* da CVnCoV, a vacina contra a COVID-19 fabricada pela CureVac AG, que informou a EMA da retirada do processo. Desde fevereiro de 2021 que o Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA avaliava dados da CVnCoV como parte da *rolling review*, processo a partir do qual os dados são submetidos conforme a sua disponibilização, de forma a acelerar a avaliação de uma eventual Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

À data da retirada, a EMA havia já recebido dados não clínicos (laboratoriais), dados dos estudos clínicos em curso, dados de qualidade e do processo de fabrico, bem como o plano de gestão do risco. Embora a EMA tenha agilizado a revisão dos dados, foram levantadas questões sobre a qualidade da vacina, com impacto na relação benefício-risco da vacina, aliadas à modesta eficácia da vacina de acordo com os resultados do estudo principal.

De acordo com a [carta submetida à EMA](#), a empresa revelou que a decisão de retirada teve por base o foco dos seus recursos num outro programa de desenvolvimento de vacinas COVID-19. A retirada significa que a EMA não irá rever mais dados sobre a vacina

e não concluirá esta revisão. A empresa reserva-se o direito de solicitar outro processo de *rolling review* ou de apresentar um pedido de AIM no futuro.

Informação adicional sobre a vacina

À semelhança de outras vacinas, a CVnCoV foi desenvolvida para preparar o organismo para se defender contra a infeção pelo SARS-CoV-2, o vírus responsável pela COVID-19.

O vírus SARS-CoV-2 possui proteínas na sua superfície externa (proteínas *spike*), para entrar nas células do organismo e provocar COVID-19. O CVnCoV contém uma molécula chamada RNA mensageiro (mRNA), que contém instruções para produzir a proteína *spike*. O mRNA está contido em partículas lipídicas que evitam que seja decomposto muito rapidamente. Quando a vacina é administrada, algumas células leem as instruções do mRNA e produzem temporariamente a proteína *spike*. O sistema imunitário irá então reconhecer esta proteína como estranha e produzir anticorpos e ativar as células T contra ela. Se, posteriormente, a pessoa entrar em contato com o vírus SARS-CoV-2, o sistema imunitário reconhecerá a proteína e estará apto para defender o organismo contra o vírus. O mRNA da vacina não permanece no corpo, sendo decomposto logo após a vacinação.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-cvncov-covid-19-vaccine-following-withdrawal-curevac-ag>

Vacinas em avaliação

Atualmente, quatro vacinas são objeto de revisão contínua (*rolling review*) por parte da Agência Europeia do Medicamento. Esta ferramenta regulamentar permitirá a avaliação acelerada de vacinas promissoras, em resposta a uma emergência de saúde pública. As vacinas, fabricantes e respetiva informação adicional estão descritos na Tabela 1, bem como informação adicional sobre as mesmas.

Tabela 1 – Vacinas em *rolling review* pela EMA (tabela adaptada de EMA¹).

Vacina	Fabricante	Informação adicional
NVX-CoV2373	Novavax CZ AS	Início da <i>rolling review</i> : 03/02/2021 EMA inicia <i>rolling review</i> da vacina contra a COVID-19 da Novavax (NVX-CoV2373)
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology (Rússia)	Início da <i>rolling review</i> : 04/03/2021 EMA inicia <i>rolling review</i> da vacina contra a COVID-19 Sputnik V
COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated	Sinovac Life Sciences Co., Ltd	Início da <i>rolling review</i> : 04/05/2021 EMA inicia <i>rolling review</i> da vacina contra a COVID-19 (Vero Cell) Inactivated
Vidprevtyn	Sanofi Pasteur	Início da <i>rolling review</i> : 20/07/2021 EMA inicia <i>rolling review</i> da vacina contra a COVID-19 Vidprevtyn

1 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. COVID-19 vaccines: under evaluation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section>

Vacinas autorizadas

Atualmente, estão aprovadas quatro vacinas para a prevenção da COVID-19 na União Europeia, sendo a mais recente a vacina da Janssen, que possui um mecanismo de ação semelhante a Vaxzevria®. As vacinas aprovadas e respetivos Resumos das Características do Medicamento, bem como as Normas da Direção Geral de Saúde, encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Vacinas aprovadas pela EMA (tabela adaptada de EMA²).

Vacina	RCM/ Norma DGS
Comirnaty®	Resumo das Características do Medicamento Comirnaty® Norma nº 021/2020 de 23/12/2020 atualizada a 10/10/2021
COVID-19 Vaccine Moderna®	Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine Moderna® Norma nº 001/2021 de 14/01/2021 atualizada a 06/07/2021

Vaxzevria® (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	Resumo das Características do Medicamento Vaxzevria® (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) Norma nº 003/2021 de 08/02/2021 atualizada a 17/06/2021
COVID-19 Vaccine Janssen®	Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine Janssen® Norma nº 004/2021 de 30/04/2021 atualizada a 08/06/2021

2 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines. COVID-19 vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines>

Tratamentos em avaliação

O Comitê para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA encontra-se a avaliar três tratamentos para a COVID-19, através do procedimento de *rolling review*. Um dos tratamentos previamente em avaliação (bamlanivimab e etesevimab, da Eli Lilly) foi retirado do processo pela própria empresa. Os tratamentos, respetivos fabricantes e marcos atingidos encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Tratamentos em rolling review pela EMA (tabela adaptada de EMA³).

Tratamento	Fabricante	Marcos atingidos
Sotrovimab	GlaxoSmithKline e Vir Biotechnology, Inc.	Início da <i>rolling review</i> : 07/05/2021
Evusheld (tixagevimab/cilgavimab)	AstraZeneca AB	Início da <i>rolling review</i> : 14/10/2021
Molnupiravir	Merck Sharp & Dohme and Ridgeback Biotherapeutics	Início da <i>rolling review</i> : 25/10/2021

3 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. COVID-19 treatments: under evaluation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-under-evaluation>

O CHMP encontra-se ainda a avaliar o pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de três medicamentos. Os tratamentos e respetivos requerentes, bem como informação adicional sobre os mesmos, encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Tratamentos com pedido de AIM em avaliação (tabela adaptada de EMA⁴).

Tratamento	Requerente	Informação adicional
Kineret (anakinra)	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	EMA starts evaluating the use of Kineret in adult COVID-19 patients at increased risk of severe respiratory failure
Olumiant (baricitinib)	Eli Lilly Nederland B.V.	EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen
RoActemra (tocilizumab)	Roche Registration GmbH	EMA starts evaluating use of RoActemra in hospitalised adults with severe COVID-19

4 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. COVID-19 treatments: under marketing authorisation evaluation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-under-evaluation# covid-19-treatments-under-marketing-authorisation-evaluation-section>

Tratamentos autorizados

Encontram-se atualmente aprovados três medicamentos para o tratamento da COVID-19. Estes tratamentos, bem como informação adicional sobre os mesmos, encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Tratamentos para a COVID-19 aprovados pela EMA (tabela adaptada da EMA⁵).

Tratamento	Estado	Informação adicional
Veklury (remdesivir)	Autorização de comercialização condicional	EMA starts evaluating use of Veklury in COVID-19 patients not requiring supplemental oxygen
Ronapreve (casirivimab/imdevimab)	AIM concedida a 12/11/2021	EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines
Regkirona (regdanvimab)	AIM concedida a 12/11/2021	

5 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. COVID-19 treatments: authorised. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised>

EMA recomenda Autorização de Introdução no Mercado para dois tratamentos com anticorpos monoclonais

O Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA recomendou a autorização de Ronapreve (casirivimab/imdevimab) e Regkirona (regdanvimab) no tratamento da COVID-19.

O CHMP recomendou a autorização de Ronapreve para o tratamento de COVID-19 em adultos e adolescentes (a partir dos 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 40 kg) sem necessidade de oxigénio suplementar e que apresentem risco aumentado de agravamento da doença. Ronapreve também pode ser utilizado para prevenir a COVID-19 em indivíduos com 12 anos ou mais e com peso igual ou superior a 40 kg. A empresa requerente de Ronapreve foi a Roche Registration GmbH.

No que diz respeito ao Regkirona, o CHMP recomendou a autorização do medicamento para o tratamento de adultos com COVID-19 que não necessitam de oxigénio suplementar e que apresentam um risco aumentado de agravamento da doença. O requerente de Regkirona foi a Celltrion Healthcare Hungary Kft.

O CHMP enviou as suas recomendações para ambos os medicamentos à Comissão Europeia, que procedeu à sua autorização.

Primeiros anticorpos monoclonais recomendados para autorização de introdução no mercado

O Ronapreve e o Regkirona são os primeiros medicamentos com anticorpos monoclonais a receber um parecer positivo do CHMP para o COVID-19, juntando-se assim à lista de tratamentos para a COVID-19 que receberam um parecer positivo desde que o Veklury (remdesivir) foi recomendado para autorização em junho de 2020. Os anticorpos monoclonais são proteínas desenhadas para se anexar a um alvo específico, neste caso a proteína spike do SARS-CoV-2, que o vírus usa para entrar nas células humanas. Para chegar à sua conclusão, o CHMP avaliou dados de estudos que mostram que o tratamento com Ronapreve ou Regkirona reduz significativamente a hospitalização e as mortes em doentes com COVID-19 com risco de agravamento da doença. Outro estudo mostrou que Ronapreve reduz a chance de contrair COVID-19 se um membro da família estiver infetado com SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19. Durante a avaliação dos pedidos de autorização de introdução no mercado para estes medicamentos, o Comité aconselhou os Estados-Membros da UE a ponderarem sobre a utilização antecipada destes medicamentos, isto é, os medicamentos já estavam disponíveis para alguns doentes na UE.

Dados do estudo para Ronapreve

Um estudo principal com doentes com COVID-19 que não necessitavam de oxigénio e apresentavam risco aumentado de agravamento da doença mostrou que o tratamento com Ronapreve na dose aprovada conduziu a menos hospitalizações ou mortes em comparação com o placebo. No geral, 0.9% dos pacientes tratados com Ronapreve (11 em 1192 doentes) foram hospitalizados ou morreram dentro de 29 dias de tratamento, em comparação com 3.4% dos pacientes com placebo (40 em 1193 doentes).

Outro estudo principal analisou os benefícios do Ronapreve na prevenção do COVID-19 em pessoas que tiveram contato próximo com um familiar infetado. O Ronapreve demonstrou ser eficaz na prevenção de infeções e no desenvolvimento de sintomas após o contato: entre as pessoas com teste negativo para SARS-CoV-2 após o contato, menos pessoas que receberam Ronapreve desenvolveram sintomas em 29 dias após os resultados do teste, em comparação com as pessoas que receberam placebo [1.5% (11 em 753) para Ronapreve, em comparação com 7.8% (59 em 752 pessoas) para placebo].

O Ronapreve também demonstrou ser eficaz na prevenção dos sintomas em pessoas infetadas. Entre as pessoas com teste positivo para SARS-CoV-2 após o contato, 29% dos indivíduos (29 em 100) tratados com Ronapreve desenvolveram sintomas em comparação com 42.3% das pessoas (44 em 104) tratados com placebo.

Dados do estudo para Regkirona

Um estudo principal em doentes com COVID-19 demonstrou que o tratamento com Regkirona conduziu a que menos doentes necessitassem de hospitalizações ou oxigenoterapia ou morressem em comparação com o placebo. Entre os doentes com risco aumentado de agravamento da doença, 3.1% dos doentes tratados com Regkirona (14 em 446) foram hospitalizados, necessitaram de oxigénio suplementar ou morreram dentro de 28 dias de tratamento, em comparação com 11.1% dos doentes tratados com placebo (48 em 434).

Os perfis de segurança de ambos os medicamentos foram favoráveis, com um reduzido número de reações relacionadas com a perfusão e o CHMP concluiu que os benefícios dos medicamentos são superiores aos riscos para as suas indicações aprovadas.

Segurança – Ronapreve

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), foram tratados com Ronapreve 7116 indivíduos, dos quais 4666 por via intravenosa e 2450 por via subcutânea. As reações adversas encontram-se descritas na Tabela 6, com a seguinte definição de frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$), Frequente ($\geq 1/100$ a $1/10$), Pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $1/1\ 000$) e Muito raro ($< 1/10\ 000$).

Tabela 6 – Lista tabelada de reações adversas para Ronapreve

Grupo sistémico (SOC)	Reação adversa	Frequência
Administração intravenosa		
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Raro
Doenças do sistema nervoso	Tonturas*	Pouco frequente
Vasculopatias	Rubor*	Raro
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	Pouco frequente
	Urticária*	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios*	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão	Pouco frequente
Administração subcutânea		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido ¹ *	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção ¹	Frequente

¹As reações no local de injeção incluem eritema, prurido, equimose, edema, dor, sensibilidade ao toque e urticária.

* Em alguns casos, os sintomas das reações relacionadas com a perfusão e as reações no local de injeção foram notificados isoladamente.

Segurança – Regkirona

De acordo com o RCM, 906 indivíduos foram expostos ao regdanvimab em ensaios clínicos, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes não hospitalizados. As reações adversas encontram-se descritas na Tabela 7, com a seguinte definição de frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$), Frequente ($\geq 1/100$ a $1/10$), Pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $1/1\ 000$) e Muito raro ($< 1/10\ 000$).

Tabela 7 – Lista tabelada de reações adversas para Regkirona

Grupo sistémico (SOC)	Reação adversa	Frequência
Administração intravenosa		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ¹	Pouco frequente

¹As reações relacionadas com a perfusão incluem hipersensibilidade e anafilaxia, tendo esta última sido identificada em contexto pós-comercialização.

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Congressos científicos



Os colaboradores da UFC apresentaram uma comunicação oral no *ISPE's 37th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE 37)* que decorreu *online* entre os dias 23 e 25 de agosto de 2021.

“JAK inhibitors and the risk of cardiovascular and venous thromboembolism events among patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis of clinical trials”

Carlos Alves, Ana Penedones, Diogo Mendes, Francisco Batel Marques.

Disponível para consulta: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5305>



Os colaboradores da UFC submeteram dois posters para o *20th ISoP Annual Meeting*, que decorreu *online* e presencialmente em Omã, entre os dias 8 e 10 de novembro de 2021.

“Unexpected Adverse Reactions Reported for COVID-19 vaccines: A Descriptive Analysis of Spontaneous Reports Received by a Portuguese Regional Pharmacovigilance Unit”

Joana Abrantes, Inês Tavares, Diogo Mendes, Ana Penedones, Carlos Alves, Francisco Batel Marques.

Disponível para consulta: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-021-01129-0#Sec37>

“The Portuguese Survey on Anticoagulated Patients Register (START-Portugal-Register): Preliminary Results”

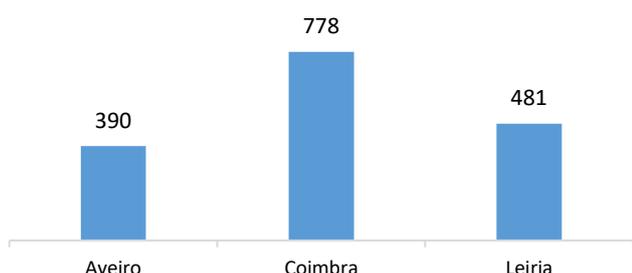
Joana Abrantes, Diogo Mendes, Francisco Batel Marques.

Disponível para consulta: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-021-01129-0#Sec37>

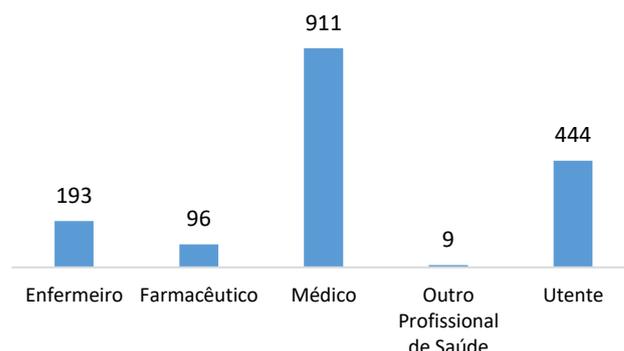
Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 1649 notificações espontâneas válidas de reações adversas a medicamentos entre 1 de abril e 30 de setembro de 2021. Nas Figuras seguintes apresentam-se as características das notificações espontâneas.

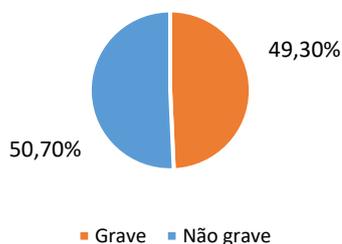
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

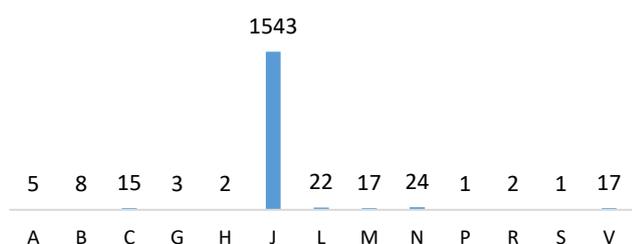


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

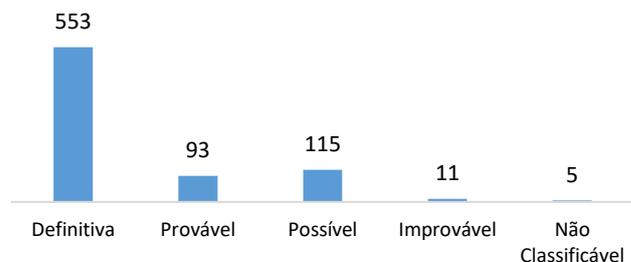


Grave: uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito.

Notificações espontâneas de acordo com classificação ATC (1º Nível)*



Notificações espontâneas graves de acordo com o nível de causalidade



ATC: Classificação Anatómica Terapêutica e Química. A – Aparelho digestivo e metabolismo; B – Sangue e órgãos hematopoiéticos; C – Aparelho cardiovascular; G – Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais; H – Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas; J – Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L – Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M – Sistema músculo-esquelético; N – Sistema nervoso; P – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R – Sistema Respiratório; S – Órgãos dos sentidos; V – Vários. *Uma notificação pode reportar mais do que um medicamento suspeito.

Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail ufc@aibili.pt para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?

Portal RAM do INFARMED (online)

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

<http://www.ufc.aibili.pt/>

Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

http://www.aibili.pt/ufc_about.php



Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

Ficha Técnica

Título: FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

Editor: Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Produção: Inês Tavares, Ana Penedones, Diogo Mendes, Joana Abrantes

Coordenação da UFC: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro

Conselho Científico da UFC: Alexandra Escada, Carlos Alves, Carlos Fontes Ribeiro, Catarina Alves e Cunha, Francisco Batel Marques, Maria Angelina Martins, Patrícia Pinheiro Paiva, Ricardo Correia de Matos.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056