

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudos PAES - Post Authorisation
Effectiveness Studies - Aspectos legais e
regulamentares, relevância, estrutura e
metodologia**

Ana Marta Silva Reis

Monografia orientada pela Professora Doutora Sofia Oliveira Martins,
Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Ana Margarida
Adivinha, Investigadora

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudos PAES - Post Authorisation
Effectiveness Studies - Aspectos legais e
regulamentares, relevância, estrutura e
metodologia**

Ana Marta Silva Reis

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Sofia Oliveira Martins,
Professora Auxiliar e coorientada pela Professora Doutora Ana Margarida
Adivinha, Investigadora

2021

Resumo

A evolução da farmacoepidemiologia a par com a evolução tecnológica impulsionou a introdução, o desenvolvimento e a utilização de ferramentas inovadoras que permitem avaliar a relação benefício-risco, a segurança e as especificidades das terapêuticas quer em processo de aprovação quer já introduzidas no mercado.

O processo de introdução de um medicamento no mercado caracteriza-se por ser muitas vezes complexo, detalhado e restritivo, dada toda a legislação e requerimentos associados ao contexto epidemiológico, clínico e farmacológico de cada sistema de avaliação e aprovação de medicamentos.

A autorização de introdução de um medicamento no mercado, é um processo regulado pelas autoridades competentes, que apesar de cada vez mais uniformizado, sistemático e transparente contem algumas limitações próprias do processo. A realização de Estudos de Pós Autorização, entre os quais os Estudos de Pós Autorização de Eficácia, é uma das ferramentas metodológicas inovadoras criada para esclarecer incertezas, avaliar as terapêuticas disponíveis e auxiliar na tomada de decisão por parte das autoridades competentes. Baseados em dados do mundo real, estes estudos apresentam-se como uma das principais formas de complementar os dados adquiridos através dos ensaios de fase I, II e III e mitigar as limitações destes ensaios.

Esta monografia tem como principal objetivo descrever as diferentes metodologias, contextos legislativos dos estudos de Pós Autorização de Introdução no Mercado de Eficácia e tirar ilações sobre a relevância e impacto dos mesmos no ciclo do medicamento. Para tal utilizou-se como *case study* o estudo de efetividade a longo prazo da vacina Zostavax®, que permitiu demonstrar a relevância destes estudos como instrumento para esclarecer incertezas e aferir dados não disponíveis de outra forma.

Palavras-chave: Post Authorization Efficacy Studies; Herpes Zóster; EMA; FDA; Zostavax®

Abstract

The evolution of pharmacoepidemiology combined with the recent technological evolution led to the introduction, development, and use of innovative tools that enable the evaluation of the risk-benefit ratio, safety, and specificities of drugs, in the process of approval or already established in the market.

The process of introducing a drug onto the market is often complex, detailed, and restrictive, due to all the legislation and requirements associated with the epidemiological, clinical, and pharmacological context of each drug evaluation and approval system. The introduction of a drug onto the market is a process regulated by the competent authorities, which, despite the efforts to become more uniform, systematic, and transparent, still contains some limitations.

The conduction of Post-Authorization Studies, including the Post-Authorization Studies of Effectiveness, is one of the innovative methodological tools created to clarify uncertainties, assess available therapies, and assist in decision-making by the competent authorities. Based on real-world data, these types of studies are presented as one of the main ways to complement the data acquired through the phase I, II, and III trials and to diminish the limitations identified so far.

This work's main objective is to evaluate the different methodologies, legislative contexts of Post Authorization Efficacy Studies and to draw conclusions about their relevance and impact in the medicines cycle.

For this purpose, the study of the long-term effectiveness of the Zostavax® vaccine was used as a case study, to shed light on the relevance of these studies as an instrument to clarify uncertainties and assess data otherwise not available.

Keywords: Post Authorization Efficacy Studies; Herpes Zoster; EMA; FDA; Zostavax

Agradecimentos

Passados 5 anos desde o dia em que decidi ingressar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, despeço-me desta etapa maravilhosa da minha vida com um sentimento de felicidade e nostalgia, agradecendo a todas as pessoas que tornaram este percurso possível.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que tenho e que sou, que viveram as minhas angústias e felicidades, que sofreram e festejaram cada momento da minha vida comigo, um agradecimento não chega. Ao meu irmão, ao Duarte, à Carolina, aos meus tios e avós que sempre me apoiaram de forma incondicional, um enorme obrigada. Se hoje concluo esta etapa é por todos os esforços, auxílio e discursos motivacionais que me providenciaram.

Aos amigos que criei na FFUL, a minha segunda família, que tornaram qualquer época de exames suportável, que viveram ao meu lado as conquistas e as derrotas, e que encheram a minha vida académica de memórias inigualáveis, um obrigado não chega. Sem vocês esta experiência não teria sido a mesma, apesar de vos conhecer há apenas 5 anos, sinto que vos conheci a vida inteira, e estou confiante que assim se manterá.

À LisbonPH, obrigada pela experiência contínua de aprendizagem, mas especialmente pelas pessoas que tive a oportunidade de conhecer e trabalhar e a quem hoje chamo de amigos.

Um agradecimento especial também à minha orientadora, Professora Sofia Oliveira Martins, pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CDC	Controlo e Prevenção de Doenças
CE	Comissão Europeia
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CSF	Líquido Cefalorraquidiano
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FDAA	Food and Drug Administration Amendments Act
GMP's	Good Manufacturing Practices
HZ	Herpes Zoster
ICD	International Classification of Diseases
IRB	Institutional Review Board
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
KPVSC	Kaiser Permanente Vaccine Study Center
NPH	Neuralgia Pós-herpética
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAES	Post Authorization Efficacy Studies
PAS	Post Authorization Safety Studies
PASS	Estudos de Pós Autorização de Segurança
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMC	Post Marketing Commitments
PMR	Post Market Requirements
PMS	Post Market Studies
PRAC	Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância
PREA	Pediatric Research Equity Act
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCT	Randomized controlled trial
RNEC	Registo Nacional de Ensaio Clínicos
RWD	Real World Data
RWE	Real World Evidence

UE	União Europeia
VSD	Vaccine Safety Datalink
VVZ	Vírus Varicela Zóster

Índice:

1	Introdução	10
2	Metodologia	14
3	Post Authorization Studies (PAS)	15
3.1	Enquadramento	15
3.2	Real World Evidence e Real World Data	18
3.3	Relevância	20
4	Post Authorization Efficacy Studies (PAES)	21
4.1	Considerações metodológicas	21
4.2	Panorama Legislativo	23
4.2.1	Estados Unidos da América: <i>Food and Drug Administration</i>	23
4.2.1.1	Requerimento do estudo	23
4.2.1.2	Submissão, transparência e divulgação da informação	24
4.2.2	União Europeia: <i>European Medicine Agency</i>	25
4.2.2.1	Requerimento do estudo	25
4.2.2.2	Submissão, transparência e divulgação da informação	25
4.2.3	Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P	26
4.2.3.1	Enquadramento português	26
4.2.3.2	Requerimento e submissão de um Estudo PAES	27
5	Estudos de Pós Autorização de Eficácia: Zostavax®	28
5.1	Herpes Zóster: Fisiopatologia	28
5.2	Epidemiologia	29
5.3	Diagnóstico e tratamento	29
5.4	Vacinação: Importância e Panorama atual	30
5.5	<i>Post-Licensure Observational Study of the Long-term Effectiveness of ZOSTAVAX(TM)</i>	31
5.5.1	Enquadramento	31
5.5.2	Considerações metodológicas	32
5.5.2.1	População	32
5.5.2.2	Desenho.....	32
5.5.2.3	Objetivos.....	33
5.5.3	Limitações	34
5.5.4	Análise da discussão e conclusões do estudo.....	34
5.5.5	Demonstração da relevância	36
6	Conclusão	38
7	Bibliografia	40

Índice de Figuras:

Figura 1-Evolução da Farmacovigilância a nível da União Europeia e dos Estados Unidos da América. Adaptado de (3).....	13
Figura 2- Desenhos dos estudos analíticos. Adaptado de (11)	15
Figura 3- Tipos de desenhos de Estudos de Pós Autorizações. Adaptado de (20)	22

Índice de Tabelas:

Tabela 1- Vantagens e desvantagens dos estudos desenho coorte. Adaptado de (11).17

Tabela 2- A importância de RWE ao longo do ciclo de vida do medicamento.

Adaptado de (16).....19

1 Introdução

A Farmacoepidemiologia tem como principal foco de estudo os *outcomes* clínicos da terapêutica. Para tal, recorre-se a métodos de epidemiologia clínica, aplicando-os de forma a retirar ilações dos determinantes dos efeitos benéficos e adversos da medicação, das relações de duração-resposta, do efeito das variações genéticas, dos efeitos clínicos das interações medicamentosas e dos efeitos da não adesão à terapêutica. A Farmacovigilância, parte integrante da Farmacoepidemiologia, envolve a monitorização contínua, numa população, de efeitos indesejáveis e outras questões de segurança que surgem em medicamentos já introduzidos no mercado.

Em suma, podemos afirmar que a Farmacoepidemiologia, aplica aos medicamentos os métodos ou raciocínios utilizados tanto na farmacologia quanto na epidemiologia, com o propósito de promover a utilização racional dos mesmos. (1,2)

Com origem no século XX, a Farmacovigilância tem vindo a evoluir de forma a corresponder às necessidades do ciclo do medicamento, sendo de momento definida pela Comissão Europeia (CE) como: “O processo e ciência de monitorização da segurança dos medicamentos e a tomada de ação de modo a diminuir os riscos e a simultaneamente aumentar os benefícios da utilização de medicamentos.” Com o propósito de avaliar a relação benefício-risco e de aumentar a qualidade de vida dos utentes, a Farmacovigilância inclui inúmeras atividades. Podemos considerar, entre elas, a, a deteção de novos sinais, a gestão de risco proativa de forma a minimizar potenciais riscos relacionados com a utilização de medicamentos e a comunicação com *stakeholders* e utentes.(3)

Deste modo, a Farmacovigilância assume, atualmente, um papel indispensável em todos os setores do ciclo do medicamento. Contudo, este papel de destaque só foi possível após a ocorrência de diversas tragédias associadas a reações adversas medicamentosas (RAMS) que evidenciaram a necessidade de estudos de segurança, eficácia e efetividade da terapêutica existente, de forma a garantir que a relação benefício-risco se mantém. Considera-se que de todas situações conhecidas, duas contribuíram de forma significativa para a reformulação do panorama da Farmacovigilância quer na União Europeia (EU) quer nos Estados Unidos da América (EUA).(3)

Apesar dos esforços realizados e de em 1906 ter sido fundada a *Food and Drugs Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América com o objetivo de garantir a qualidade e segurança dos medicamentos surge em 1937 uma reação adversa a um medicamento que origina 105 mortes. Esta, decorre da utilização de um elixir com sulfanilamida cujo solvente, dietilenoglicol, apresentava toxicidade desconhecida. Este incidente veio reforçar a necessidade de estudos de segurança e eficácia, bem como realçar a importância da Farmacovigilância.(4) Em 1938, é então implementado o *USA Federal Food, Drug and Cosmetic Act* que visa renovar o sistema público de saúde, tornando obrigatório a realização de estudos de segurança antes de ser concedida a Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Todavia apesar de a FDA ter a autoridade para estabelecer regras de utilização de medicamentos experimentais, apenas em 1961 é que exerceu esta autoridade passando a regular a condução de ensaios clínicos e a sua metodologia. (5)

Em consequência destes avanços legislativos, posteriormente em 1962, é implementada a adenda "*Kefauver-Harris Drug Amendment*", que torna obrigatória a realização de estudos de eficácia e segurança antes de submissão do pedido de AIM. (6) Em adição, a introdução da nova legislação veio permitir ainda a recolha de medicamentos do mercado e a implementação das "*Good Manufacturing Practices (GMP's)*" que passaram a regular a produção de medicamentos.(5)

Numa perspetiva europeia, a reestruturação do panorama da Farmacovigilância, acontece apenas em 1961 em resposta à tragédia da Talidomida, um antimimético muito utilizado em mulheres grávidas para o controlo das náuseas. A utilização deste medicamento em grávidas foi comprovada posteriormente, em 1973, estar na origem de malformações congénitas, denominadas por focomélia, em aproximadamente (7) Dada a dimensão deste acontecimento considera-se que o mesmo foi evento impulsionador da discussão crítica, que ainda ocorre em várias vertentes do ciclo do medicamento, particularmente, acerca da fiabilidade de testes realizados em animais, a falta de transparência no comportamento da Indústria Farmacêutica e a importância de monitorizar a utilização de medicamentos mesmo após a sua AIM, onde se inserem os Estudos de Pós-Autorização no Mercado.(3)

É no contexto desta discussão que em 1966, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em resposta a estes incidentes, aprova a criação de um Sistema Internacional de

Farmacovigilância e mais tarde em 1968 institui o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos composto por dez membros: Austrália, Reino Unido, EUA, Alemanha, Canadá, Irlanda, Suécia, Dinamarca, Nova Zelândia e Países Baixos.
(1)

Em 1995, ocorre a fundação da Agência Europeia do Medicamento (EMA), a autoridade competente que representa os diversos países da União Europeia e que visa proteger a saúde pública através de uma avaliação rigorosa da informação disponível relativa à segurança e eficácia dos medicamentos.(8) Em 2001 ocorre a criação da EudraVigilance, a base de dados responsável pela gestão e análise de dados sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado na UE ou que estão em estudo em ensaios clínicos no Espaço Económico Europeu (EEE).(9)

O panorama de Farmacovigilância na União Europeia volta a alterar em 2012 com a introdução da nova legislação, a Diretiva 2010/84/EU, cujas principais alterações são: a modificação da definição de RAM; a maior envolvimento dos utentes e cidadãos nas atividades da Farmacovigilância; o desenvolvimento da base de dados EudraVigilance; o aumento da transparência; a imposição de monitorização adicional a produtos que constam na lista de monitorização adicional da EMA; a possibilidade de requerer Estudos de Pós Introdução no Mercado de segurança e eficácia no momento de proceder à Autorização de Introdução no Mercado; e a criação do Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité científico da EMA constituído por membros nomeados pelos Estados-membros da União Europeia (UE), peritos nomeados pela CE e representantes dos Profissionais de Saúde e de Associações de Doentes.

Mais recentemente, em 2017, ocorreu a reformulação da plataforma EudraVigilance de forma a auxiliar os detentores de AIM a cumprir as suas obrigações impostas no âmbito da Farmacovigilância.(3)

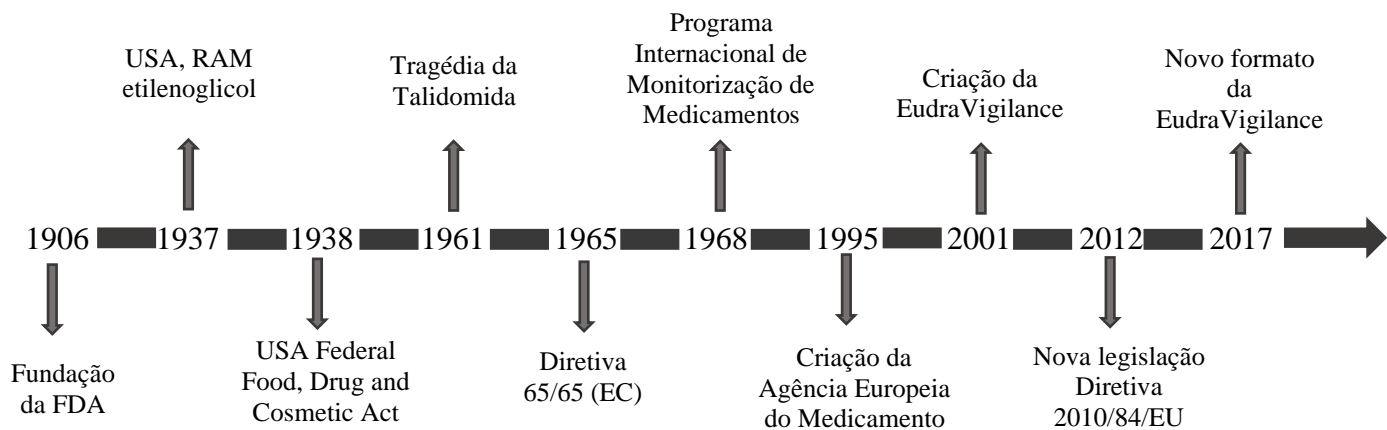


Figura 1-Evolução da Farmacovigilância a nível da União Europeia e dos Estados Unidos da América. Adaptado de (3)

2 Metodologia

O objetivo deste trabalho consistiu na análise das diferentes metodologias e contextos legislativos dos estudos de Pós Autorização de Introdução no Mercado de Eficácia, para posterior reflexão e tirar ilações sobre a relevância e o impacto dos mesmos no ciclo do medicamento, tendo a vacina Zostavax®, uma vacina viva atenuada contra o vírus Herpes Zóster, como caso de estudo. Para tal, iniciou-se a pesquisa em janeiro 2021 e deu-se por concluída em Junho de 2021.

Assim sendo, foram consultados os websites das respetivas autoridades competentes, entre eles a Agência Europeia do Medicamento (<https://www.ema.europa.eu/en>) , a *Food and Drug Administration* (<https://www.fda.gov>) e o Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (<https://www.infarmed.pt>).

Seguidamente, foram pesquisados Estudos de Pós Autorização de Introdução no Mercado de Eficácia na base de dados do *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP®)*, particularmente no *The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register)*. A pesquisa na plataforma *EU PAS Register* realizou-se através dos seguintes critérios de inclusão: “*study type*”, uma vez que o pretendido era um estudo observacional, “*requested by a regulator*” neste caso a EMA que foi o foco principal da monografia e por fim “*scope of the study*” em que se selecionou a opção “*Effectiveness Evaluation*”. Dos resultados obtidos, foi selecionado o estudo de avaliação de efetividade com o número de registo EUPAS17502, cujo objetivo primário é avaliar a efetividade a longo prazo da vacina Zostavax®.

Foram ainda consultadas plataformas de literatura científica relativa às mais diversas áreas, entre as quais o Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e o Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), entre outras. Os termos de pesquisa maioritariamente utilizados foram: “*Pharmacovigilance*”; “*Post Authorisation Efficacy Studies*”; “*Post Market Studies*”, “*Zostavax®*”; “*Herpes Zóster*”; “*Post-Herpetic Neuralgy*” e “*Real World Evidence*”.

3 Post Authorization Studies (PAS)

3.1 Enquadramento

Com a evolução da Farmacovigilância e da Farmacoepidemiologia, os estudos epidemiológicos demonstram-se de elevada relevância aquando da autorização de introdução de um medicamento no mercado, mas também na reavaliação da sua relação benefício-risco durante o seu período de comercialização.

Os diversos estudos epidemiológicos classificam-se consoante os objetivos, a metodologia de investigação e a orientação cronológica. Posto isto, estes estudos podem ser descritivos, causais e de intervenção (dependendo do objetivo); estudos experimentais ou estudos observacionais (dependendo da metodologia) e estudos transversais ou longitudinais (dependendo da orientação cronológica).(10) Desta forma, os estudos podem se classificar da seguinte forma:

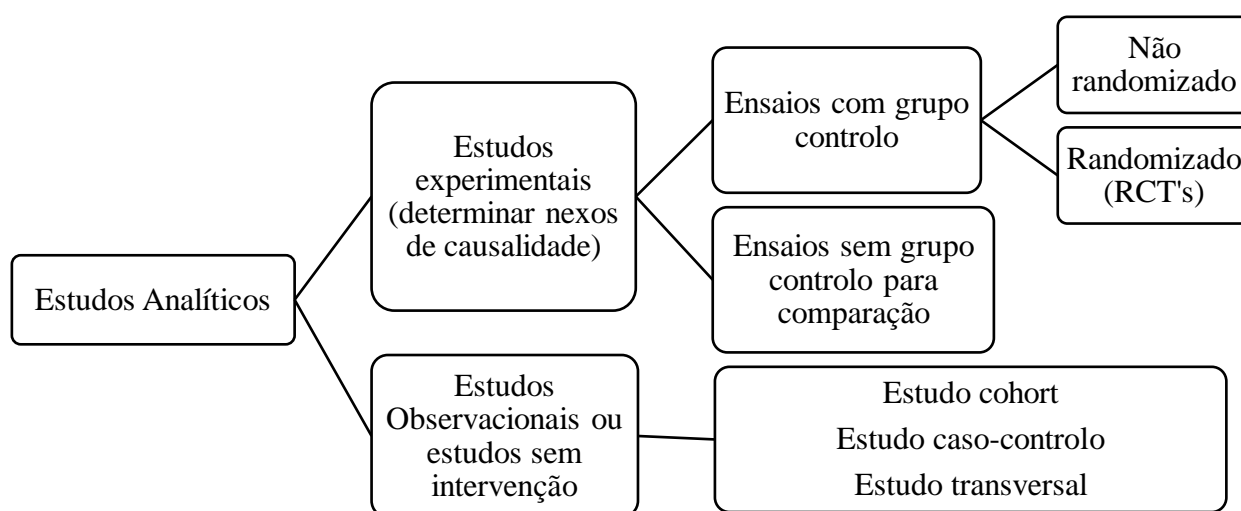


Figura 2- Desenhos dos estudos analíticos. Adaptado de (11)

Considerando os diferentes estudos apresentados, verifica-se que os Ensaio Clínicos Randomizados (RCT) são considerados o *golden standard* quer para avaliar nexos de causalidade, quer para o estudo da segurança e eficácia de medicamentos. Tendo isto em conta, são caracterizados como sendo do primeiro nível de evidência. Contudo, apesar da sua capacidade de previsão, estes apresentam diversas limitações, como o artificialismo, o número de participantes e tempo de seguimento reduzido e a dificuldade de extrapolação dos resultados para o mundo real. Esta extrapolação é

também denominada de validade externa, e é substancialmente afetada pelos parâmetros descritos previamente, podendo, em certos casos, originar uma discrepância dos resultados obtidos na população em estudo e na população do mundo real, que posteriormente vai utilizar o medicamento podendo até invalidar o estudo em questão.(11)

De forma a colmatar estas limitações, em especial a reduzida validade externa, muitas vezes são realizados estudos observacionais ou não intervencionais, visto que estes permitem avaliar as características de utilização de um medicamento em contexto real. Estes estudos, maioritariamente de fase IV, apresentam uma maior validade externa, consequência do seu desenho. De forma a espelhar o contexto real são muitas vezes desenhados e realizados através de RWE. Esta ferramenta consiste na compilação de informação recolhida em sistemas clínicos, como hospitais ou registos nacionais, que posteriormente é tratada analisada em formato de *Big Data*, refletindo, assim, a realidade para além dos ensaios clínicos. (12)

Constata-se então, a existência de uma relação de complementaridade e de bidirecionalidade entre os Ensaio Clínicos Randomizados e os estudos não intervencionais, uma vez que apesar dos RCTs serem indispensáveis para reunir dados de segurança e eficácia que suportam a aprovação do medicamento, a sua complementação com dados do mundo real (RWD) em estudos observacionais é igualmente necessária.(13) Esta complementaridade permite aumentar a validade externa, facilitando a extrapolação de dados para uma população mais abrangente, mas ao mesmo tempo mais específica, como doentes polimedicados, doentes com diversas comorbilidades, grávidas ou mulheres em amamentação ou até pessoas com doenças raras. (14)

Os estudos não intervencionais são definidos consoante a metodologia aplicada e não de acordo com os seus objetivos científicos. Caracteriza-se então, como estudo não intervencional, um estudo em que os medicamentos são prescritos de forma habitual, a prescrição baseia-se na prática corrente não influenciando a escolha da população do estudo, não existe monitorização adicional nem outros métodos de diagnóstico e os resultados do estudo são analisados utilizando métodos epidemiológicos.(10)

No âmbito desta monografia, o *design* de estudo mais frequentemente utilizado é o estudo coorte. Com origem pela primeira vez em 1935 a palavra coorte significa “*group of people with defined characteristics who are followed up to determine incidence of, or mortality from, some specific disease, all causes of death, or some other outcome.*”(11)

Num estudo coorte os grupos são definidos a partir da variável exposição (variável independente), nos quais será medida a incidência do efeito (variável dependente) em cada participante. Uma vez que, a exposição é identificada previamente ao *outcome*, os estudos coorte tem uma *framework* temporal que permite avaliar a causalidade, e como tal possui a capacidade de produzir resultados de com elevada evidência científica. (11)

Os estudos coorte podem ser prospetivos ou retrospectivos dependendo da *timeline* em que é realizada a análise, ou seja se é realizada do presente para o futuro ou através de dados passados, possuindo diversas vantagens e desvantagens quando comparados com outros desenhos e entre si. (11)

Tabela 1- Vantagens e desvantagens dos estudos desenho coorte. Adaptado de (11)

Vantagens	Desvantagens	
Permite avaliar causalidade	Necessário um grande número de participantes	
Permite avaliar diversos <i>outcomes</i> de uma única exposição	Suscetíveis a viés de seleção de participantes (recrutamento)	
Consegue calcular taxas de doença em indivíduos expostos e não expostos (incidência, risco relativo...)	Estudo Prospetivo	Estudo Retrospectivo
	Custo elevado	Suscetível a viés de informação
	O tempo de <i>follow-up</i> é extenso e muitas vezes difícil de manter, o que leva a perda de <i>follow-up</i> ou mesmo desistências	Menor controlo sobre as variáveis de estudo

Verifica-se então que geralmente os estudos coorte são considerados a melhor opção quando: o efeito ocorre frequentemente na população em estudo; o intervalo de tempo decorrido entre a exposição e o aparecimento do efeito é curto uma vez que diminui o *follow-up*; não existe informação suficiente ou fiável relativamente à exposição; não há previsões de flutuações na população em estudo; se pretende avaliar vários efeitos associados a uma só exposição.(10)

3.2 Real World Evidence e Real World Data

Recentemente, tanto a FDA como a EMA tornaram públicos os seus objetivos de melhorar e aumentar o uso de Real World Evidence (RWE) e Real World Data (RWD) de forma a suportar a tomada de decisão, como por exemplo no processo de autorização de introdução no mercado. Esta ambição levou a que estas autoridades competentes impulsionassem a estandardização dos métodos de criação de RWE. Este desenvolvimento foi potenciado mais uma vez pelos avanços tecnológicos, que permitiram angariar e armazenar quantidades elevadas de dados relacionados com a saúde. Assim, o RWD tem origem num número variado de fontes de dados entre elas: registos de doentes; suplementos de RCTs; ensaios clínicos pragmáticos; questionários de saúde; registos médicos eletrónicos e bases de dados de seguradoras.(15)

Os dados recolhidos devem ser rigorosamente estudados, validados e padronizados para permitir a geração de RWE. Existem dois tipos de dados de mundo real, os primários e os secundários. Normalmente, os dados primários são gerados especificamente para os fins da pesquisa em questão, por meio de uma recolha prospetiva de procedimentos de diagnóstico ou de monitorização. Por outro lado, os estudos do mundo real secundários usam dados que foram coletados rotineiramente para fins médicos ou administrativos, como registos eletrónicos de saúde para a geração de RWE.

A comunidade científica utiliza ainda estes dados para desenvolver *guidelines* e suportar decisões clínicas, uma vez que estes dados tem o potencial de ajudar na condução e desenho de estudos clínicos com o propósito de clarificar questões previamente impossíveis de responder. Por outro lado, a indústria farmacêutica utiliza RWE e RWD de forma a suportar o desenho dos ensaios clínicos e de forma a desenvolver estudos de Pós Autorização que vem gerar novas abordagens de tratamento inovadoras. Assim verificamos que os *stakeholders* na área da Saúde utilizam cada vez mais RWE em paralelo com RCTs como forma de tomar decisões fundamentadas e

informadas. Estes são utilizados de forma transversal ao longo do ciclo do medicamento, providenciando *insights* a diversas áreas como: a epidemiologia da doença, a eficácia do tratamento, a segurança do tratamento, o estado da economia da saúde e o valor dos cuidados de saúde.(16)

Tabela 2- A importância de RWE ao longo do ciclo de vida do medicamento. Adaptado de (16)

Objetivo	Evidências necessárias
Definir perfil do produto	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar e compreender as necessidades não respondidas e os <i>outcomes</i> importantes para os doentes • Descrever e compreender o mercado onde o medicamento se insere
Definir o design dos estudos de Fase III	<ul style="list-style-type: none"> • RWE relativa à população em questões, às necessidades não respondidas e ao <i>standard of care</i> • Criação de informação relativa à farmacologia, toxicologia e eficácia do produto
Autorização de Introdução no Mercado	<ul style="list-style-type: none"> • Dados pré-clínicos, farmacológicos e de toxicologia • Dados robustos de eficácia e segurança • Estudos clínicos iniciais
Introdução no mercado e participação	<ul style="list-style-type: none"> • RWE relativa à população em estudo, necessidades não correspondidas e impacto da doença • RWE sobre eficácia comparativa e custos do medicamento comparador • Modelos de custo-benefício
Demonstração contínua do valor do medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • RWE sobre eficácia clínica comparativa e custos • Dados de resultados de longo prazo • Dados de segurança do paciente • Dados de adesão e utilização do paciente

Esta inclusão dos dados de mundo real no ciclo do medicamento, demonstra o esforço realizado pelas empresas da indústria farmacêutica com o objetivo de responder às crescentes exigências. Um exemplo destas crescentes exigências, verifica-se aquando a

atribuição de uma AIM, visto que, as autoridades competentes cada vez mais colocam como condição de aprovação de introdução de um medicamento no mercado a futura condução de estudos *Postmarketing commitments* (PMCs), ou seja, estudos ou ensaios clínicos que o detentor de AIM concordou em realizar mas que não são exigidos legalmente. Estes estudos poderão aprofundar questões de eficácia, segurança, efetividade entre outras.(17)

3.3 Relevância

Os estudos farmacoepidemiológicos requerem não só conhecimento epidemiológico, métodos estatísticos e recursos para estudar os medicamentos, mas também conhecimentos de farmacologia e fisiopatologia dos medicamentos e da doença em estudo. Tendo isto em conta, verificamos que a farmacoepidemiologia evoluiu exponencialmente devido à emergência de bases de dados e registos de doentes. Estas duas inovações permitiram ainda a realização de estudos baseados nestas duas ferramentas, entre eles os estudos de Pós Autorização.

Existem diversos benefícios na realização de estudos de Pós Autorização, entre eles a identificação de RAMS de baixa frequência, o estudo de grupos de alto risco, a avaliação de efeitos a longo prazo, a análise de interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento entre outras.(18)

Os Estudos de Pós Autorização de Eficácia demonstram a importância dos estudos epidemiológicos baseados em dados do mundo real uma vez que permitem distinguir eficácia de efetividade. O conceito de eficácia apenas pode ser considerado em presença de um ambiente controlado como o de um ensaio clínico uma vez que requer critérios de inclusão e exclusão específicos, a monitorização dos doentes e a verificação da *compliance* do mesmo ao tratamento. Em contrapartida, o conceito de efetividade apenas pode ser verificado numa população muito mais abrangente, com medicação concomitante, comorbilidades e onde a monitorização e a *compliance* nem sempre acontece.(14)

4 Post Authorization Efficacy Studies (PAES)

No âmbito desta monografia o foco serão os Estudos de Fase IV, mais especificamente os Estudos de Pós Autorização de Eficácia (PAES), que em conjunto com os Estudos de Pós Autorização de Segurança (PASS), Estudos de Utilização e Estudos de Farmacovigilância representam os estudos de Pós Introdução no Mercado (*Post Marketing Studies*, PMS).(19) De realçar que, apesar dos estudos de Pós Autorização serem estudos de fase IV, nem todos os estudos de fase IV são estudos de Pós Autorização. Isto acontece uma vez que, os estudos realizados após a aprovação da AIM são denominados de estudos de fase IV, contudo só se denominam estudos de Pós Autorização, os estudos observacionais exigidos por autoridades reguladoras.(14)

Os Estudos de Pós Autorização de Introdução no Mercado de Eficácia são estudos observacionais cujo principal objetivo visa completar os dados disponíveis no momento da autorização de introdução no mercado com informações adicionais sobre a eficácia de um medicamento, caso surjam incertezas que não puderam ser esclarecidas previamente.(20)

4.1 Considerações metodológicas

No que diz respeito à metodologia dos estudos PAES, o desenho do estudo varia consoante o medicamento a analisar e incerteza a ser avaliada. Posto isto, no momento do desenho e da realização do estudo deve-se sempre considerar a sua viabilidade, a sua validade ética e a sua capacidade de produzir resultados não só fiáveis, mas também relacionados com os objetivos primários previamente definidos. Assegurando estes requisitos, o estudo pode ser desenhado de forma randomizada ou não randomizada ou através de fontes de dados.

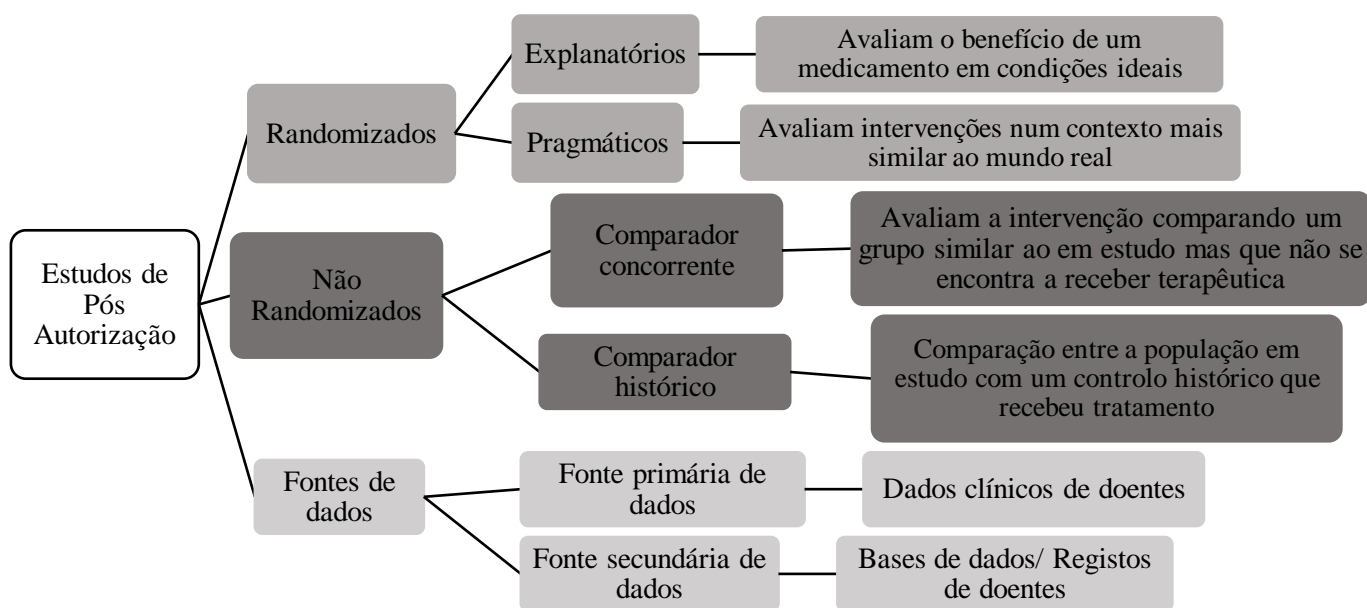


Figura 3- Tipos de desenhos de Estudos de Pós Autorizações. Adaptado de (20)

Quando comparados verifica-se que os estudos randomizados são mais robustos, uma vez que a randomização permite estimar o efeito do medicamento comparando-o o grupo em estudo com um grupo controlo. (20) O grupo controlo é então essencial para estabelecer uma *baseline* que reflita apenas a diferença realizada pela intervenção, permitindo perceber qual a ação real do medicamento em estudo.(21) Esta situação não se verifica nos ensaios não randomizados, uma vez que a diferença entre grupos de tratamento poderá revelar diferenças resultantes da alocação de doentes, da gestão de doentes, e diferenças nos resultados da intervenção.(20) Para além do referido a randomização permite ainda a aplicação de métodos de análise estatística o que não se verifica em estudos não randomizados que geralmente provam ser mais difíceis de analisar e interpretar.(21)

Isto não invalida a utilização de ensaios não randomizados, existindo exceções em que os mesmos se mostram mais proveitosos, diminuindo as limitações e o viés, como por exemplo a realização de estudos relativos a vacinas.(20)

Sucintamente e de acordo com as *guidelines* científicas da EMA, a estrutura de um estudo PAES deverá contemplar os seguintes tópicos: Título e descrição do estudo; métodos utilizados (participantes, objetivos, *endpoints*, tamanho da amostra, randomização, ocultação, métodos estatísticos); resultados; discussão e conclusão.(20)

No *website* da FDA encontra-se disponível uma recomendação de estrutura para os Estudos de Pós Autorização no Mercado, bem como uma listagem dos diversos elementos que devem constar na mesma. Dito isto, revela-se necessário que o estudo contenha: uma descrição breve do *background* do produto, o propósito do estudo em questão e os objetivos e hipóteses a serem analisados; uma descrição do desenho do estudo (se é de carácter intervencional ou observacional); a população em estudo, os critérios de exclusão e inclusão que foram utilizados e informações sobre o grupo controlo; a dimensão da amostra, os *endpoints* primários e secundários que foram definidos e os respetivos critérios de sucesso; a duração periodicidade e a *baseline* definida para o *follow-up*; descrição dos procedimentos de recolha de dados e a sua respetiva análise estatística; os documentos utilizados para a colheita de dados, formulários de consentimento informado e formulários de aprovação do *Institutional Review Board* (IRB); os requerimentos para o relatório intermédio e o final; e por fim os *milestones* e elementos essenciais na *timeline* do estudo. (22)

4.2 Panorama Legislativo

4.2.1 Estados Unidos da América: *Food and Drug Administration*

4.2.1.1 Requerimento do estudo

Nos Estados Unidos da América (EUA) a autoridade competente responsável pela legislação, monitorização e avaliação dos estudos de Pós Autorização é a *Food and Drug Administration*. A legislação dos Estados Unidos da América sofreu alterações em 2007, com a introdução de uma adenda ao regulamento inicial em vigor *Food and Drug Administration Amendments Act* de 2007 (FDAAA) (Lei Pública 110-85). No ano de 2008 a adenda entrou em vigor através da secção 901, no Título IX da FDAAA, e ocorreu a criação da Secção 505(o) da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*). Esta secção permite que a FDA, se considerar necessário, exija aos detentores de AIM, estudos complementares e RCT's para medicamentos e produtos biológicos prescritos e aprovados na Secção 505 da Lei ou na Secção 351 da Lei do Serviço de Saúde Pública (*Public Health Service Act*). A Secção 901, no Título IX da FDAAA, prevê ainda que, o detentor de AIM forneça à FDA quando exigido, informações relativas a estudos de pós-comercialização ou ensaios clínicos.

Sucintamente, a Secção 505(o) da FDAAA capacita a FDA de exigir estudos pós-comercialização e ensaios clínicos para qualquer um ou todos dos cinco fins: para comprovar o benefício clínico de medicamentos aprovados por Autorização de Utilização Excepcional, para avaliar um risco sério conhecido relacionado com o uso do medicamento, para avaliar sinais de risco grave relacionado com a utilização do medicamento, para identificar um risco grave inesperado quando os dados disponíveis indicam potencial para a sua ocorrência e por fim para a realização de estudos pediátricos ao abrigo da *Pediatric Research Equity Act* (PREA). A imposição pode reger-se da forma supracitada quer para Estudos de Pós Autorização no Mercado de Segurança quer para Estudos de Pós Autorização no Mercado de Eficácia.

A adenda FDAAA, distingue ainda os estudos de Pós Introdução no Mercado em duas categorias distintas, os *Post Market Requirements* (PMRs) de carácter obrigatório e os *Post-marketing Commitments* (PMCs) que apesar de não serem obrigatórios resultam de um acordo entre o detentor de AIM a autoridade requerente para a realização dos mesmos.

4.2.1.2 Submissão, transparência e divulgação da informação

Aquando a imposição do estudo PAES o detentor de AIM deverá chegar a um consenso com a FDA relativamente à *deadline* de submissão do protocolo e a *deadline* da submissão da versão final do estudo de Pós-autorização no mercado.

De acordo com a regulamentação 21 CFR Parte 20 e de forma a aumentar a transparência para todos os *stakeholders*, indústria, médicos e consumidores, a FDA compromete-se a divulgar no Website http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/PMA_pas.cfm a informação relativa aos estudos de Pós Autorização. Esta partilha de informação consiste na divulgação do número de registo do PMA, nome do requerente, nome do produto, área terapêutica de atuação, data de aprovação do pedido de AIM, descrição do estudo de Pós Autorização no Mercado, nome do estudo, data de aprovação do protocolo, população em estudo, *status* do estudo, *timeline* do estudo.

4.2.2 União Europeia: *European Medicine Agency*

4.2.2.1 Requerimento do estudo

De acordo com a legislação europeia em vigor, os estudos de Pós Autorização no Mercado podem ser realizados de forma voluntária pelo detentor de AIM ou com um carácter obrigatório por imposição da autoridade competente em questão.

Assim sendo, a autoridade competente pode requerer um estudo PAES em diversas situações desde que as mesmas se encontrem ao abrigo do Regulamento Delegado (EU) N°357/2014 da Comissão, de 3 de fevereiro de 2014 que completa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu, do Regulamento (CE) 726/200 ou ao abrigo dos artigos 14 do Regulamento (CE) 1394/2007 e 34(2) do Regulamento (CE) No 1901/2007. (14)

Sumariamente, o Regulamento (Delegado EU) N°357/2014 da Comissão, define que a imposição do estudo PAES é justificada se existirem incertezas no que diz respeito aos benefícios experienciados em subpopulações, aos benefícios resultantes de *endpoints*, benefícios resultantes de tratamentos de longo termo, benefício risco de introdução de terapêuticas coadjuvantes, benefícios dos tratamentos em vida real, caso haja uma mudança significativa do conhecimento relativo à doença ou medicamento, ou caso haja alterações em fatores científicos utilizados em avaliações prévias de eficácia.

Dependendo do objetivo e do *endpoint* a ser avaliado, os PAES podem adotar desenhos distintos, ou seja, podem ser estudos intervencionais ou estudos não intervencionais/observacionais, respeitando a Diretiva 2001/20/EC e a Diretiva 2001/83/EC e Regulamento (CE) 726/2004 respetivamente.

4.2.2.2 Submissão, transparência e divulgação da informação

Aquando a imposição do estudo PAES o detentor de AIM deverá propor uma data de submissão do protocolo do estudo e da informação de pós-autorização necessária tendo em conta a incerteza a ser analisada. As datas propostas não são definitivas uma vez que a autoridade competente e o detentor de AIM devem chegar a um consenso relativamente às mesmas. Caso o detentor de AIM não consiga proceder à submissão do protocolo nas *deadlines* estabelecidas devido a uma causa justificada, o mesmo deve informar a agência e um ou dois membros do comité de avaliação (*Rapporteur*) por escrito com o máximo de antecedência possível e posteriormente deverá ser proposta uma nova data de submissão.

Os resultados serão publicados no *European Public Assessment Report*, EPAR, (previstos no artigo 13(3) do Regulamento (CE) no 726/2004) na categoria de “*Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*”.

De forma a aumentar a transparência dos estudos de PAES não contemplados na Diretiva 2001/20/EC, a informação dos estudos incluindo os estudos conduzidos fora da União Europeia deverá estar disponível no Registo Eletrónico de Estudos de Pós-Autorização da União Europeia (*EU PAS Register*). O *EU PAS Register* é um registo público com uma vertente observacional cujos principais propósitos são diminuir a parcialidade e viés das publicações, promover a troca de informação e o contacto entre *stakeholders* e assegurar a *compliance* dos estudos com a legislação em vigor na União Europeia. (23)

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

Apesar da Agência Europeia do Medicamento ser a entidade reguladora europeia, cada estado-membro possui a sua própria autoridade. Em Portugal a autoridade competente é o Infarmed a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

4.2.3.1 Enquadramento português

A transformação do panorama português de estudos clínicos realizados em humanos ocorreu após a introdução da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril. Esta lei promoveu a valorização dos estudos clínicos realizados em humanos quer a nível económico quer a nível clínico abrindo, conseqüentemente, caminho para a criação do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), a plataforma eletrónica de registo e divulgação de todos os estudos clínicos a decorrer em Portugal que envolvam seres humanos, promovida pelo Infarmed.(24)

A centralização de informação na plataforma RNEC tem como principal objetivo “facilitar e desmaterializar a transmissão de informação no processo de autorização e de notificação, no pedido de parecer à comissão de ética competente, no processo de acompanhamento e conclusão dos estudos clínicos, bem como aumentar o acesso e o conhecimento sobre os estudos clínicos realizados em Portugal por parte da sociedade e da comunidade de investigadores e profissionais de saúde.”(25)

Assim sendo nesta plataforma encontram-se não só estudos clínicos relativos a medicamentos de uso humano, mas também relativos a dispositivos médicos, cosméticos e produtos de higiene corporal. Desta forma o RNEC permite a submissão dos seguintes estudos clínicos: Ensaio clínico com medicamentos de uso Humano; Estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos; Estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos; Estudos de Eficácia Pós-Autorização (PAES) sem intervenção; Estudos de Segurança Pós-Autorização (PASS) sem intervenção. De destacar que devido à aplicação da Lei n.º 21/2014, verifica-se que o RNEC tem uma esfera de ação fora das áreas de competência do Infarmed, IP e é consequentemente coordenado por uma comissão interinstitucional composta pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e pelo Infarmed, I.P., que funciona como órgão de presidência. (26)

4.2.3.2 Requerimento e submissão de um Estudo PAES

Tal como mencionado anteriormente a EMA ou a CE podem exigir um estudo de Pós Autorização de Eficácia ao titular de AIM, de acordo com o Regulamento N.º 357/2014 de 3 de fevereiro de 2014. Isto significa que a legislação que apoia o requerimento de Estudos PAES em Portugal se baseia na legislação europeia previamente abordada.

No caso específico de estudos PAES a serem realizados exclusivamente em Portugal, estes devem ser submetidos para avaliação por parte do INFARMED, ao abrigo do artigo 26.ºA, do Decreto-lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. O titular de AIM deverá submeter para autorização à priori um projeto de protocolo e consequentemente o Infarmed, I.P deverá num prazo de 60 dias a contar da apresentação do projeto de protocolo, notificar o mesmo da sua decisão. O estudo só poderá ser iniciado após avaliação e aprovação por parte do Infarmed, I.P. Após a conclusão do estudo, o detentor de AIM deverá apresentar um prazo de 12 meses o relatório final e o respetivo resumo do mesmo, visto que toda a informação relevante deverá ser submetida na plataforma RNEC, de acordo com o documento 'Normas técnicas e especificações funcionais previsto no artigo 10º da Portaria n.º 65/2015, de 5 de março.(27)

5 Estudos de Pós Autorização de Eficácia: *Case study* Zostavax®

5.1 Herpes Zóster: Fisiopatologia

O vírus da Varicela Zóster (VVZ) leva ao aparecimento de duas condições clínicas, uma infecção primária, comumente denominada varicela, que resulta em *rash* com lesões vesiculares difusas e uma segunda fase de infecção, devido à reativação do VVZ que se manifesta enquanto Herpes Zóster também designado como Zona. (28)

O vírus Herpes Zóster é um vírus de DNA da subfamília α -herpesvirus que tem a capacidade de permanecer latente no tecido nervoso originando, por isso, uma doença neurocutânea.(29) A sua principal via de transmissão é por contacto com aerossóis contendo partículas virais.(30)

Após a entrada do vírus pelas vias respiratórias, o mesmo entra em contacto com a mucosa, onde se replica e dissemina através da circulação sanguínea e linfática. Concluído o período de incubação de 2 semanas, surge a diminuição de capacidade de resposta pelo sistema imunitário, que se manifesta através de *rash*, também denominada varicela. No decorrer da infecção existe disseminação viral direcionada aos terminais nervosos sensoriais e dos axónios, atingindo o gânglio da raiz dorsal posterior, no qual o vírus permanece em latência.(29)

A reativação viral acontece quando a imunidade específica diminui e a resposta imunitária não é suficiente para suprimir o vírus, permitindo, portanto, a sua replicação. Isto despoleta um processo de inflamação necrosante e hemorrágica dos tecidos nervosos. Geralmente, o vírus propaga-se através dos nervos sensoriais, originando neurite, até atingir as células da pele onde origina erupções cutâneas vesiculares. A *rash* inicia-se normalmente com máculas e pápulas eritematosas que evoluem para lesões vesiculares nos dermatómos, ou seja, na área da pele em que todos os nervos sensoriais advêm de uma única raiz nervosa.(29)

A complicação mais comum da reativação do vírus HZ é a Neuralgia Pós-herpética, sendo muito comum em doentes com fatores de risco, como a idade avançada ou a presença de dor ou *rash* severa logo no momento inicial de infecção.(29) Atualmente, ainda não existe uma definição consensual de Neuralgia Pós-herpética, contudo a maioria varia entre dor persistente após 30 dias do início da *rash* até 3 meses após o aparecimento de *rash*. (31,32)

A complicação mais comum, para além da Neuralgia Pós-herpética, é o desenvolvimento de uma infeção bacteriana secundária, sendo os microrganismos mais comuns a *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*.(33)

5.2 Epidemiologia

A infeção por Herpes Zóster afeta significativamente a qualidade de vida da pessoa, representando ainda um fardo económico quer para o doente quer para o sistema de saúde.(34)

Uma vez que a perda de imunocompetência é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia, considera-se que a idade é também um fator de risco, pois existe frequentemente uma diminuição da resposta imunitária. Dito isto, verifica-se que o aumento mais significativo de prevalência de doença acontece após os 50 anos.(29) Estima-se que a incidência de Herpes Zóster em pessoas com mais de 65 anos varie entre [10-14] casos em cada 1000 pessoas por ano. O risco de Neuralgia Pós-herpética aumenta também, com a idade, sendo esta considerada um fator de risco para o desenvolvimento de complicações. (35)(36)

No que diz respeito a doentes imunossuprimidos, estes apresentam [20 -100%] um maior risco de desenvolver Herpes Zóster que doentes imunocompetentes da mesma idade.(37) As condições de imunossupressão associadas ao aumento das taxas de infeção pelo vírus VVZ incluem a infeção pelo vírus da imunodeficiência adquirida, doentes transplantados, doentes com terapêuticas imunomoduladoras (como por exemplo corticosteróides) e doenças malignas.(29)

Uma vez que mais do que 95% dos adultos com idade igual ou superior a 50 anos esteve exposto a uma infeção primária pelo vírus e desenvolveu varicela, estes possuem fatores de risco para o desenvolvimento de Zona. (34)

5.3 Diagnóstico e tratamento

A sintomatologia sistémica ocorre em menos de 20% das pessoas infetadas com o vírus de Herpes Zóster, sendo comum a presença de febre, dor, alodinia (sensação de dor associada a estímulos não dolorosos), dor de cabeça e fadiga.(29)

Aquando do diagnóstico, a apresentação clínica do HZ é essencial e geralmente suficiente, contudo, se os sintomas e sinais forem ambíguos pode ser realizado o teste *viral polymerase chain reaction* (PCR), para detetar a presença de DNA, entre outros como a imunofluorescência direta ao antígeno da VZV e a biópsia do tecido lesionado para uma avaliação histopatológica, etc... No entanto, o PCR apresenta uma maior sensibilidade e especificidade, respetivamente de 98% e 99%.(38) O teste de PCR pode ser realizado através do fluído das lesões, do sangue, da pele lesionada, plasma, líquido cefalorraquidiano (CSF) e fluído de lavagem broncoalveolar. Este teste, apesar de rápido (os resultados são obtidos dentro de 24 horas), apresenta um custo elevado. (30) O objetivo terapêutico do tratamento de Herpes Zóster é atrasar a progressão da doença e diminuir possíveis complicações associadas à mesma. Existe evidência científica de que o tratamento com antirretrovirais análogos nucleosídicos, como o aciclovir e o famciclovir e o valaciclovir, diminuem a neurite e aceleram o processo de recuperação da *rash* uma vez que interferem com a síntese do DNA viral através da inibição da DNA polimerase.(29)

Estudos comprovam que a terapêutica deve ser iniciada no decorrer das primeiras 72 horas após o aparecimento das lesões, sendo a duração ideal do tratamento 7 dias, não existindo evidência científica de que suporta tratamentos prolongados.(29)

5.4 Vacinação: Importância e Panorama atual

A vacinação reduz a incidência da infeção pelo vírus herpes zóster em aproximadamente 50% e a ocorrência de Neuralgia Pós-herpética para 2/3. Posto isto, a vacinação contra o VVZ encontra-se recomendada a todos os indivíduos de idade superior ou igual a 60 anos(39), sendo por isso considerada, de momento, a única forma comprovada por evidência científica de prevenir Neuralgia Pós-herpética. (29)

O mecanismo de ação da vacina do vírus Zóster baseia-se num *boost* na imunidade específica, principalmente nos linfócitos T, aumentando a resposta imunitária específica e atenuando a doença. (30)

A vacina, denominada Zostavax®, é uma vacina viva atenuada, aprovada em 2006 pela FDA para indivíduos com 60 anos ou mais, visto que contém na sua composição o DNA do vírus. Esta, apesar de semelhante à vacina da varicela, quando comparada, possui uma maior potência. (29)

De forma a comprovar a efetividade a longo prazo desta vacina, tanto a Agência Europeia do Medicamento como a *Food and Drug Administration*, requereram a realização de um Estudo de Pós Autorização de Eficácia.

5.5 *Post-Licensure Observational Study of the Long-term Effectiveness of ZOSTAVAX(TM)*

5.5.1 Enquadramento

Tendo por base a importância da vacinação contra o vírus Herpes Zóster, e de modo a responder a todas as incertezas e questões relativas à efetividade a longo prazo da vacina Zostavax®, foi requerido um estudo de Pós Autorização de Eficácia pelas duas autoridades competentes previamente mencionadas, a FDA e a EMA.

O estudo *Post-Licensure Observational Study of the Long-term Effectiveness of ZOSTAVAX(TM)* (V211-024), registado com o número EUPAS17502, não só se enquadra no panorama legislativo abordado, como também constitui um exemplo para a análise da relevância, estrutura e metodologia deste tipo de estudos.

Este estudo observacional cujo principal objetivo foi avaliar a efetividade a longo prazo (período de 10 anos) da vacina Zostavax® e retirar ilações sobre o seu impacto na epidemiologia do Herpes Zóster, foi realizado nos Estados Unidos da América, tendo sido maioritariamente financiado pelo titular de AIM a Merck Sharp & Dohme Corp.

Os dados de mundo real foram recolhidos desde 15/05/2012, através da base de dados da *Kaiser Permanente Northern California* KPNC e iniciou-se a sua análise a 16/10/2020, tendo a versão final do estudo sido publicada na plataforma *EU PAS Register* a 07/12/2020.

A KPNC foi selecionada como fonte de dados para este estudo por diversas razões, entre elas: a dimensão da mesma, uma vez que conta com mais de 1 milhão de membros com 50 anos de idade ou mais; o facto de a vacina ter sido prescrita e administrada logo após a aprovação da sua AIM nos EUA, em 2006; o facto de existir um prontuário terapêutico eletrónico que cobre todo o período de estudo a partir de 2006 bem como registos individuais de vacinação dos membros; e o facto de a KPNC deter uma alta taxa de retenção aos 10 anos dos membros com 50 anos de idade ou mais, algo que não se verifica na maioria das restantes bases de dados. Para além do referido a equipa do

Kaiser Permanente Vaccine Study Center (KPVSC) reviu o protocolo do estudo e ajudou no desenho do mesmo. Isto revelou-se uma mais-valia, uma vez que esta equipa integrou o projeto *Vaccine Safety Datalink (VSD)* financiado pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) tendo ainda experiência em estudos de Pós Autorização de vacinas.

5.5.2 Considerações metodológicas

5.5.2.1 População

A coorte foi limitada apenas a membros da *Kaiser Permanente Northern California (KPNC)* que cumpriam critérios quer de elegibilidade, quer de adesão. Os membros do KPNC foram integrados no estudo assim que cumpriam o critério da idade, contribuindo, inicialmente, para o *follow-up* do grupo não vacinado e transitando para o grupo vacinado no dia em que receberam a vacina. Isto significa que os indivíduos que receberam a *Zostavax®* contribuíram com *follow-up* para os dois grupos em estudo, o grupo dos indivíduos vacinado e o grupo dos indivíduos não vacinados. Assim, a coorte do estudo foi atualizada anualmente de forma a incluir novos membros elegíveis do KPNC até 31 de dezembro de 2017. Nenhum recém-elegível com 50 anos de idade foi adicionado ao estudo no ano de 2018 uma vez que, ocorreu uma mudança para uma nova vacina no início de 2018.

Assim, a população em estudo varia entre as seguintes faixas etárias [45 - 64 anos], [65 - 74 anos] e [75 anos ou mais]. Estimava-se um total de 30000 participantes, contudo verificou-se que a coorte do estudo consistiu em 1.505.647 membros do KPNC, em que 53% contribuíram com *follow-up* até ao final do estudo. No relatório final está disponível uma análise detalhada da população em estudo, sendo a mesma estratificada em função da idade, etnia, estado de imunocompetência entre outros parâmetros. Observou-se então um total de 507.444 vacinados que, em média, contribuíram com 5 anos de *follow-up*.

5.5.2.2 Desenho

O estudo *Post-Licensure Observational Study of the Long-term Effectiveness of ZOSTAVAX(TM) (V211-024)*, de desenho coorte prospetivo, com recrutamento contínuo de pessoas para a vacinação, iniciou-se a 1 de janeiro de 2007.

Os critérios de elegibilidade de participantes relativos à idade foram baseados nas datas de aprovação do Zostavax® nos EUA. Assim verifica-se uma discrepância entre faixas etárias, particularmente em indivíduos com 60 ou mais anos de idade e em indivíduos com 50 ou mais anos de idade, uma vez que o estudo entrou em vigor a 01 de janeiro de 2007, e estas aprovações só ocorreram em maio de 2006 e a março de 2011 respetivamente.

Acompanhou-se de forma prospetiva, os indivíduos vacinados e os indivíduos não vacinados através das bases de dados da KPNC com o propósito de inferir a ocorrência de Herpes Zóster e de Neuralgia Pós-Herpética.

Este estudo coorte consiste numa avaliação da efetividade da vacina contra a HZ e a NPH, em indivíduos de idade igual ou superior a 50 anos imunizados, considerando a idade em que ocorreu a vacinação e o tempo decorrido desde a inoculação. Para tal foram definidos *outcomes* primários e secundários, sendo respetivamente o desenvolvimento de Herpes Zóster e de Neuralgia Pós-Herpética.

5.5.2.3 Objetivos

Os objetivos primários deste estudo de efetividade a longo prazo foram descrever o impacto da vacinação na incidência da infeção por HZ e avaliar a efetividade da vacina na incidência de HZ em pessoas vacinadas com Zostavax® aos 50 anos de idade ou mais.

A nível de objetivos secundários, estes foram descrever o impacto da vacinação na incidência de Neuralgia Pós-Herpética e avaliar a efetividade da vacinação através da incidência de NPH.

De forma a analisar o objetivo primário do estudo realizaram-se análises descritivas da incidência do Herpes Zóster e de Neuralgia Pós-Herpética, quer na população vacinada quer no grupo controlo. Para tal foram tidos em conta dois critérios, a idade dos indivíduos no momento da vacinação [50-59, 60-69, 70-79, mais de 80 anos de idade] e o tempo decorrido desde esse momento.

A efetividade da vacina contra Herpes Zóster e de Neuralgia Pós-Herpética foi calculada a partir da razão de risco de desenvolvimento destas patologias nos dois

grupos em estudo usando modelos de COX. Foi ainda realizado um ajuste estatístico de forma a minimizar possíveis diferenças entre os dois grupos.

A definição clínica estabelecida para a incidência de HZ foi a presença de um novo diagnóstico de infecção por HZ (realizada através da *International Classification of Diseases [ICD]- 9 code 0.53.xx; ICD-10 code B02.x*) em doentes quer a realizar terapêutica antiviral (sem a presença do vírus *Herpes Simplex*) quer não vacinados ou vacinados no próprio dia, quer doentes positivos para o vírus VZV. Contudo não poderia ter ocorrido nenhum episódio de HZ nos 12 meses prévios.

A definição clínica de incidência de Neuralgia Pós-Herpética foi a ocorrência de diagnóstico da doença de 90 dias a um ano após o aparecimento de Herpes Zóster agudo.

5.5.3 Limitações

Foram identificadas algumas limitações do estudo, entre elas limitações muito comuns a estudos observacionais de efetividade como a possibilidade de existir a incorreta classificação das variáveis do estudo devido a falta de dados ou erros de inserção dos mesmos na base de dados da KPNC. No que diz respeito à classificação e definição de imunossupressão dos indivíduos durante o estudo ou no momento da vacinação, verifica-se que esta definição consistiu num processo complexo que foi alterando com o tempo e com a introdução de novas terapêuticas, bem como o impacto de medicações e patologias que contribuem para a depleção do sistema imunitário dos indivíduos foram reavaliadas.

Concluimos que existe alguma probabilidade de que tenha ocorrido uma classificação incorreta do nível de comprometimento imunológico neste estudo. Contudo, esta classificação incorreta das variáveis do estudo não foi diferente entre os grupos vacinados e não vacinados e, portanto, não é provável que tenha sido uma fonte de viés.

5.5.4 Análise da discussão e conclusões do estudo

No geral, concluiu-se que a efetividade da vacina Zostavax® na prevenção de HZ foi inferior em faixas etárias superiores, diminuindo, ainda, com o decorrer do tempo pós vacinação.

De modo geral, a vacinação impede a infecção por HZ até ao oitavo ano após a inoculação e durante 10 anos ou mais em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. A efetividade de proteção contra a NPH foi de 62% em todas as idades combinadas, tendo uma efetividade de 83% no primeiro ano, 53% após o terceiro ano diminuindo gradualmente até 41% até 10 anos após a vacinação.

Se compararmos a efetividade da vacinação inicial e a tendência de diminuição da mesma verificamos que estas foram semelhantes no grupo de 80 anos ou mais e nas idades mais jovens entre os vacinados com 60 anos de idade ou mais. A diminuição da dimensão da amostra, dificultou a avaliação completa destas tendências para todas as faixas etárias, especialmente na coorte de [50-59 anos], onde ocorreu escassez de dados. No que respeita os indivíduos nesta coorte, o número de casos de NPH era muito pequeno para estimativas significativas da efetividade da vacina.

Apesar da vacinação com Zostavax® estar contraindicada em indivíduos imunocomprometidos, uma vez que é uma vacina viva atenuada e poder originar complicações devido ao risco de disseminação e propagação da doença, verificou-se que a vacina foi administrada a estes indivíduos. Mais de 28,000 indivíduos neste estudo foram vacinados apesar de se encontrarem imunocomprometidos. A principal fonte de imunossupressão foi a terapêutica com corticoides sistémicos em doses elevadas.

Assim, através da introdução destes doentes no estudo tornou-se possível verificar a efetividade da vacina Zostavax® em doentes imunocomprometidos. Assumindo que indivíduos imunocomprometidos deveriam ter uma resposta imunitária mais baixa à vacina, era expectável que a proteção da vacina, quando comparada com indivíduos imunocompetentes fosse menor. Contudo, a análise da efetividade da vacina demonstra que a mesma foi semelhante independentemente do estado do grupo administrado, ou seja, independentemente de o indivíduo ser imunocomprometido ou não. Isto já teria sido sugerido noutros estudos observacionais, e foi verificado, uma vez que os doentes imunossuprimidos são doentes de risco para o desenvolvimento de HZ e NPH. De realçar que, uma vez que a prescrição da vacina está contraindicada em doentes altamente imunocomprometidos, esta vacina poderá ter sido atribuída de forma *off-label* ou devido a um erro de prescrição. Deve-se também considerar que poderá ter

ocorrido um erro aquando da classificação do nível de imunossupressão, e que muitos destes doentes não seriam realmente imunocomprometidos aquando do período de vacinação.

5.5.5 Demonstração da relevância

As estimativas da efetividade de vacinação da vacina Zostavax® contra o HZ e NPH deste estudo foram congruentes com as geradas a partir de RCTs, pelo menos durante os primeiros 5 anos após a vacinação no grupo de 60 anos ou mais. Esta congruência vem, mais uma vez, sustentar o desenho e dos métodos do estudo.

Para além do referido, o estudo permitiu ainda complementar os dados disponíveis em ensaios clínicos com dados adicionais relativos à efetividade da vacina, visto que o estudo permitiu uma avaliação precisa da efetividade da vacina a longo prazo, 8 a 10 anos após a vacinação, na faixa etária de 60 anos ou mais. Para a faixa etária de [50-59 anos], o estudo conseguiu prever a efetividade da vacina até 5 anos de *follow-up*, dados que não estavam disponíveis em ensaios clínicos randomizados. A partir dos 6 anos de *follow-up* os resultados do estudo de efetividade foram limitados devido à escassez de dados de vacinação entre outros fatores.

Conclui-se que este estudo, quando comparado com os ensaios clínicos, possui maior poder estatístico para determinar a efetividade da vacinação a longo prazo. Tal como verificado nos ensaios, a efetividade da vacina contra o HZ diminuiu com o decorrer do tempo, embora a diminuição tenha sido mais gradual e a Zostavax® tenha continuado a fornecer proteção significativa a longo prazo, por [8-10 anos] após a vacinação, contra HZ. Além do referido, este estudo mostrou maior efetividade de vacinação contra HZ na faixa etária de 80 anos ou mais do que reportada nos ensaios clínicos cuja amostra populacional era bastante reduzida. Este estudo permitiu ainda concluir que a efetividade da vacinação contra NPH foi superior à proteção contra HZ em todas as faixas etárias e bem mantida ao longo do tempo.

O estudo forneceu também dados relativos à efetividade da vacina contra a NPH até pelo menos 8 anos após a vacinação em todos os grupos de 60 anos ou mais e até 5 anos no grupo de 50 anos ou mais, dados não disponíveis em ensaios clínicos previamente publicados.

A força estatística deste estudo reside na grande amostra populacional utilizada, sendo considerado o maior estudo de efetividade para a Zostavax® nesta faixa etária e na junção de uma comissão de revisão SRC responsável não só pelo protocolo e aspetos iniciais do estudo, mas também pela revisão do documento final, com a implementação de métodos de estudo completos resulta neste estudo de efetividade observacional de longo prazo que permite fornecer informações fundamentadas sobre a duração da proteção de Zostavax® contra HZ e NPH.

6 Conclusão

A Farmacoepidemiologia e a Farmacovigilância encontram-se em constante evolução e crescimento de forma a conseguir responder às necessidades dos diferentes *stakeholders* da Saúde. Esta evolução a par com a evolução tecnológica, permitiu impulsionar o desenvolvimento do ciclo do medicamento.

Atualmente, existe uma nova preocupação com o uso racional dos medicamentos, havendo não só a necessidade de comprovar que os medicamentos, vacinas, etc... são seguros, mas também a necessidade de garantir que os mesmos revelam valor acrescentado de forma contínua.

A utilização de RWE e RWD foi uma das inúmeras ferramentas desenvolvidas de forma a auxiliar o processo de avaliação de medicamentos. Estes dados caracterizam-se por ser o pilar dos estudos de Pós Autorização, e por cada vez mais assumirem uma posição de destaque nas diversas etapas do ciclo do medicamento. A Indústria Farmacêutica, os sistemas de saúde e as autoridades regulamentares, reconheceram o benefício da utilização deste tipo de dados e encontram-se em uníssono a realizar esforços para o aprimoramento da geração e utilização de evidências e dados do mundo real.

Os Estudos de Pós Autorização, são estudos de fase IV, cujo principal foco é reavaliar os produtos do mercado de forma a comprovar que a relação risco-benefício se perpetua ao longo do tempo, bem como o seu valor acrescentado. Cada vez mais, as autoridades competentes requerem este tipo de estudos como condição para a autorização de introdução no mercado, e denota-se um compromisso por parte dos titulares de AIM para o planeamento e condução dos mesmos.

Apesar dos diversos avanços realizados nesta área regulamentar, das *guidelines* e diretivas disponibilizadas pelas diversas autoridades competentes, verificou-se que no que diz respeito aos estudos de Pós Autorização de Eficácia ainda existe uma lacuna de informação e especialmente de implementação. Isto comprova-se através da diferença substancial entre o número quer de documentação, *guidelines*, quer de Estudos de Pós Autorização de Segurança quando comparados com os Estudos de Pós Autorização de Eficácia.

Assim, como os sistemas de saúde evoluem para providenciar os melhores cuidados de saúde à população, as medidas de avaliação de benefício risco e de eficácia também devem evoluir de forma a corresponder às necessidades. O estudo *Post-Licensure Observational Study of the Long-term Effectiveness of ZOSTAVAX(TM)* evidencia a relevância dos Estudos de Pós Autorização de Eficácia, uma vez que permite não só confirmar dados previamente recolhidos através de RCTs mas também responder às necessidades do mercado, ou seja esclarecer questões de benefício-risco e de eficácia, neste caso concreto de eficácia a longo prazo.

Assim, e tendo em conta a relevância deste tipo de estudos que permitem complementar os estudos clínicos com informação relativas à epidemiologia, farmacologia, segurança e eficácia de medicamentos, que de outra forma não estaria disponível, é necessário juntar esforços para a implementação dos mesmos.

7 Bibliografia

1. Bégau B. A history of pharmacoepidemiology. *Therapie* [Internet]. 2019;74(2):175–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.10.003>
2. MEDICINE JH. Pharmacoepidemiology Research [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/gim/research/content/pharmacoepi.html>
3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40(4):744–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>
4. Jones JK, Kingery E. History of Pharmacovigilance. *Mann’s Pharmacovigil Third Ed.* 2014;11–24.
5. White Junod S. FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. A quick Guide to Clin trials “for people who may not know it all” [Internet]. 2008;25–55. Available from: www.fda.gov
6. Administration F and D. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history/milestones-us-food-and-drug-law> [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history/milestones-us-food-and-drug-law>
7. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(7–8):1489–99.
8. Agency EM. History of EMA [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
9. Agency EM. EudraVigilance [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
10. Cabrita J. *A Farmacoepidemiologia e a Avaliação do Benefício / Risco do Medicamento.* Lisbonpress, editor. Lisbon: Lisbonpress; 500 p.
11. Song JW, Chung KC. Observational studies: Cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2234–42.
12. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med.* 2017;377(5):465–75.
13. Lawrence M. Friedman CDFDL. *Fundamentals of Clinical Trials, 4th Ed* (2010). 2010.

14. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. 2010; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148611/>
15. Administration F and D. Real-World Evidence. Available from:
<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
16. Khosla S, White R, Medina J, Ouwens M, Emmas C, Koder T, et al. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? F1000Research [Internet]. 2018 Aug 29;7:111. Available from: <https://f1000research.com/articles/7-111/v2>
17. Administration F and D. Postmarketing Requirements and Commitments: Introduction. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/postmarket-requirements-and-commitments>
18. Muñoz M, Epidemiology D of PO of S and. Introduction to Post-marketing Drug Safety Surveillance : 2016;1–56. Available from:
<https://www.fda.gov/media/96408/download>
19. Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. Handb Exp Pharmacol. 2019;260:433–51.
20. Agency EM. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies [Internet]. 2021. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf
21. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical trials. Ich Harmon Tripart Guidel [Internet]. 2000;(July):1–35. Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/choice-of-control-group-and-related-issues-in-clinical-trials.html>
22. Administration F and D. Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.fda.gov>
23. seQure. Post-authorization studies (PAS): European & American approach [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 6]. Available from:
<http://sequirelifesciences.com/post-authorization-pas-studies-eu-usa/>
24. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril [Internet]. Available from:
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao?p_p_id=101&p_p_lifecycle

- le=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Fapresentacao%3Fp_
25. Ministério da Saúde. Diário da República n.º 45/2015, Série I de 2015-03-05, Portaria 65/2015 [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. p. 1370–1. Available from: https://dre.pt/home/-/dre/66674010/details/maximized?p_auth=G2y3trTx
 26. INFARMED IP-C de I do M e dos P de S (CIMI). REGISTO NACIONAL DE ESTUDOS CLÍNICOS [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.rnec.pt/31a>
 27. INFARMED IP-C de I do M e dos P de S (CIMI). Instruções de Submissão ao Infarmed [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: https://www.rnec.pt/pt_PT/esi-paes-subinf
 28. Agency EM. EU PAS Register Guide. 2017;31(February):1–13.
 29. O’Connor KM, Paauw DS. Herpes Zoster. *Med Clin North Am* [Internet]. 2013;97(4):503–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.02.002>
 30. Rosamilia LL. Herpes Zoster Presentation, Management, and Prevention: A Modern Case-Based Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2020;21(1):97–107. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00483-1>
 31. Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):834–9.
 32. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DRG, Phung D. Postherpetic neuralgia: Impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis*. 1998;178(5 SUPPL.):76–80.
 33. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011;86(2):88–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0618>
 34. Gnann, Jr. JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Dis* [Internet]. 2002 Oct 15;186(s1):S91–8. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/342963>
 35. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* [Internet]. 1975 Aug;25(157):571–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1195231>

36. Schmader K. Herpes Zoster. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2016;32(3):539–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2016.02.011>
37. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 2;352(22):2271–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa051016>
38. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(SUPPL. 1):1–26.
39. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A Randomized Trial of Acyclovir for 7 Days or 21 Days with and without Prednisolone for Treatment of Acute Herpes Zoster. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Mar 31;330(13):896–900. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199403313301304>