

BOLETIM DE **FARMACO VIGILÂNCIA**

*Atualização das normas sanitárias de
Farmacovigilância para os Detentores
de Registro de Medicamentos*

APRESENTAÇÃO

No ano de 2016, a Anvisa se tornou membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Fármacos de Uso Humano – ICH.

De forma a harmonizar a legislação nacional de farmacovigilância aos guias internacionais do ICH, no final de 2018 foram propostas atualizações da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4 de 10/02/2009 e da Instrução Normativa – IN nº 14 de 27/10/2009, por meio de duas Consultas Públicas – CP, respectivamente: CP nº 551, que dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos de uso humano, e CP nº 552, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos.

Neste **6º Boletim**, serão apresentados o histórico da legislação de farmacovigilância no Brasil até as recentes atualizações propostas pela Gerência de Farmacovigilância, além de informações sobre o ICH, incluindo uma entrevista com a representante deste Conselho na Anvisa.

6

A farmacovigilância no Brasil

Apesar da existência de relatos de problemas relacionados ao uso de medicamentos desde o final do século XIX, como a ocorrência de casos de morte súbita causada pelo uso de clorofórmio na anestesia, ou de icterícia causada pelo uso de arsênico no tratamento da sífilis, o marco histórico da farmacovigilância no mundo é conhecido pelo “desastre da talidomida” nos anos 60^{1,2}.

Para a maioria dos países, os anos 60 e 70 foram marcados por um rápido aumento na criação de leis, regulamentos e diretrizes para relatar e avaliar dados sobre segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. Em 1962, a agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) passou a exigir estudos clínicos e não clínicos mais rigorosos dos fabricantes de medicamentos.

Em 1963, durante a 16ª Assembleia Mundial da Saúde, foi adotada a resolução 16.36 que reafirmou a necessidade de coleta sistemática de informações sobre reações adversas a medicamentos, durante suas fases de desenvolvimento e particularmente de comercialização. Isso levou à formação do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos – PIMM da Organização Mundial de Saúde – OMS, cuja fase piloto iniciou em 1968 com a participação de 10 países^{3,4}.

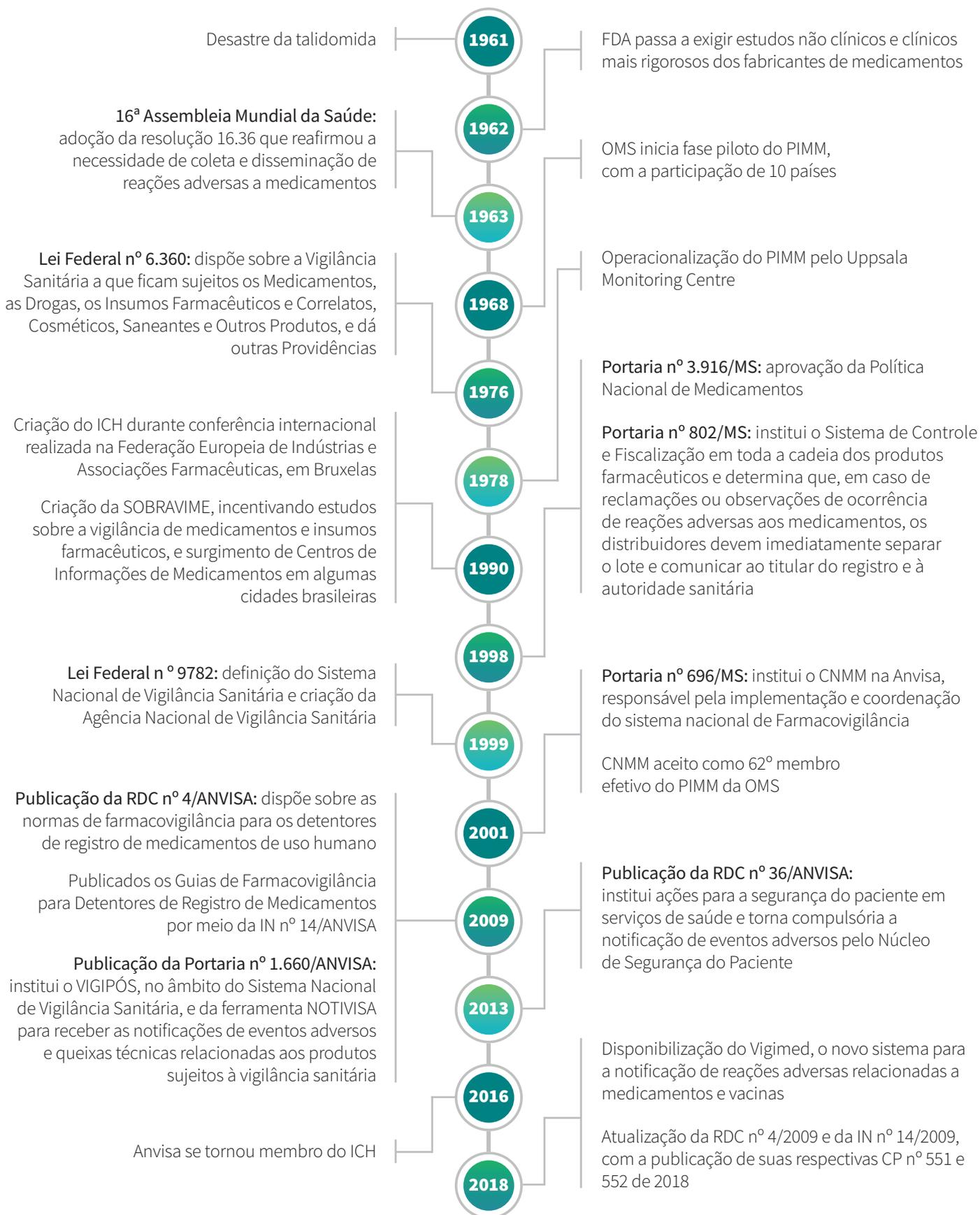
Em 1979, a responsabilidade científica e técnica do PIMM foi transferida para o *Uppsala Monitoring Centre*, na Suécia, que passou a ser o primeiro centro colaborador da OMS estabelecido para a farmacovigilância⁵.

No Brasil, a legislação sanitária de medicamentos surgiu na década de 70 e vigora até hoje, com destaque à Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que estabelece que todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos devem ser transmitidos à autoridade sanitária competente¹.

Com a aprovação da Política Nacional de Medicamentos, em 1998, e criação da Anvisa, em 1999, os medicamentos de uso humano passaram a ser regulados, controlados e fiscalizados, viabilizando a implantação de um programa nacional de farmacovigilância¹.

Atualmente, o programa nacional de farmacovigilância é coordenado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM, sediado na Gerência de Farmacovigilância – GFARM da Anvisa e membro efetivo do PIMM da OMS¹.

A linha do tempo a seguir representa um breve histórico da Farmacovigilância, destacando-se os principais acontecimentos no Brasil.



CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos; **CP:** consulta pública; **ICH:** Conselho Internacional de Harmonização; **MS:** Ministério da Saúde; **PIMM:** Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos; **SOBRAVIME:** Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos; **VIGIPÓS:** Sistema de Notificação de Investigação em Vigilância Sanitária

Fonte: Elaboração própria a partir de informações obtidas nos sítios eletrônicos da Anvisa¹, do ICH³ e da OMS⁶

A participação da Anvisa no ICH e a Harmonização da legislação nacional aos Guias Internacionais

O ICH foi fundado pelos membros regulatórios *European Commission* (Europa), FDA (Estados Unidos) e *Ministry of Health, Labour e Welfare/ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (Japão) e pelos membros da indústria *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* e *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*⁷.

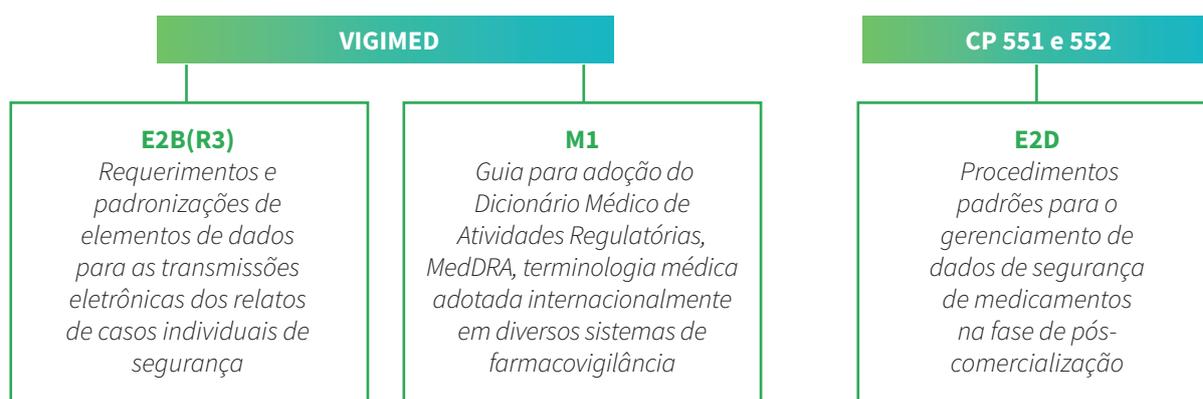
Desde 2016, o Brasil, por intermédio da Anvisa, faz parte do grupo de membros regulatórios do ICH, juntamente com representantes do Canadá (*Health Canada*), Suíça (*Swissmedic*), República da Coreia, Singapura e China^{7,8}.

A missão do ICH é alcançar maior harmonização entre os países de forma a garantir que medicamentos seguros, efetivos e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados de forma mais eficiente em termos de recursos. A harmonização é alcançada pelo desenvolvimento de Guias, por meio de um processo de consenso científico com especialistas do setor regulatório e da indústria farmacêutica, seguido de sua implementação³.

Qual o papel do ICH?

O ICH reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas de vários países com o intuito de discutir aspectos técnicos e científicos relacionados ao registro de medicamentos

Os Guias do ICH são divididos em quatro categorias: Guias de Qualidade, Guias de Segurança, Guias de Eficácia e Guias Multidisciplinares³. A Anvisa está em fase de implementação de Guias do ICH, dentre os quais 3 são relacionados à Farmacovigilância: E2B, E2D e M1. (Vide entrevista na próxima página). Com a adoção do sistema VigiMed pela Anvisa foi implementado o Guia para a transmissão de dados E2B(R3) e adotada a terminologia MedDRA (M1) nas notificações sobre a segurança dos medicamentos e vacinas. Já o conteúdo do guia E2D está contemplado nas CP de farmacovigilância nº 551 e nº 552 de 2018.



Entrevista sobre o ICH com a coordenadora do ICH da ANVISA, Ana Carolina Moreira Marino Araujo

Qual a importância da Anvisa se tornar membro do ICH?

O ICH é o principal fórum de harmonização de requerimentos técnico-científicos para o registro de medicamentos composto pelas principais Autoridades Regulatórias (AR) e a Indústria. Desde seu estabelecimento em 1990, o ICH tem ampliado a harmonização desses requerimentos para garantir o fornecimento mundial de medicamentos de alta qualidade, segurança e eficácia através da publicação de Guias ICH.

Ao fazer parte do ICH, a ANVISA envia uma mensagem clara ao mundo que seu rigor de análise e os requerimentos exigidos para registro de medicamentos no Brasil são os mesmos dos países maduros e comprometidos com alto padrão de qualidade, segurança e eficácia.

O medicamento fornecido à população brasileira atende aos mesmos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fornecidos nos Estados Unidos, Europa e Japão, por exemplo. Além disso, mostra o comprometimento da Indústria regulada pela ANVISA em adotar esses mesmos padrões, o que facilitará sua entrada em mercados externos. A ANVISA, até o momento, é o único país da América Latina membro do ICH e vem sendo reconhecida e respeitada como referência para os demais países. Observa-se que outras ARs estão se aproximando do Fórum como observadores (México, Cuba, Colômbia).

Na posição de membro do ICH, a ANVISA tem o direito de participar das reuniões e grupos de trabalho do ICH, tendo a oportunidade de contribuir na elaboração dos Guias do ICH e demais documentos, levando assim a perspectiva de seu mercado nacional e possibilitando uma atualização e inserção nas discussões de temas de interesse global em tempo real. A participação no ICH fortalece as relações de trabalho com as demais ARs membros reguladores do ICH facilitando cooperações bilaterais e multilaterais, troca de informações e experiências, além de parcerias para treinamentos no Brasil.

Quais guias do ICH já foram adotados pela Anvisa ou estão em processo de implementação?

Ao se tornar membro ICH a ANVISA assumiu o compromisso de implementar os guias nível II (GUIA M1, M4, E2a, E2b e E2D) em 5 anos, ou seja, até Novembro de 2021; de ter comprovado implementação prévia dos guias nível I (Guia Q1, Q7 e E6) e de implementar os guias nível III (todos os demais guias – aproximadamente 60) o mais brevemente possível conforme a conveniência e oportunidade. Existem 100 Guias ICH e documentos ICH para implementação, segue abaixo informações acerca de quais guias estão implementados e quais estão em vias de serem implementados.

Não implementado (ainda) – **54 GUIAS**, Implementado – **20 GUIAS***, Em processo de implementação – **26 GUIAS****

Cabe destacar que os Guias nível II, com prazo para implementação em Novembro de 2021, estão ou implementados, ou em processo de implementação. O Guia E2A já está implementado, o Guia M4 com previsão de implementação em abril de 2019, o Guia E2D com previsão de implementação em outubro de 2021 e os Guias M1 e E2B com previsão de implementação total até novembro de 2021. Além desses, para o ano de 2019 temos a previsão de implementação do Guia S9 e S9 Q&As – Perguntas e respostas (nível III).

* Os guias e documentos IMPLEMENTADOS são: E2A; E2E; E6(R1); M3(R2); Q1A(R2); Q1B; Q1C; Q1D; Q2(R1); Q7; S1A; S1B; S1C(R2); S2(R1); S3A; S3B; S4; S5(R2); S7A; S7B.

** Os guias em documentos em PROCESSO DE IMPLEMENTAÇÃO são: E2B(R3) ICSR; E2B(R3) Q&As; E2C(R2); E2C(R2) Q&As; E2D; E6(R2); M1 MedDRA; M4(R4); M4E Q&As (R4); M4E(R2); M4Q Q&As (R1); M4Q(R1); M4S Q&As (R2); M4S(R2); M8 eCTD; Q10; Q11; Q11 Q&As; Q1E; Q3A(R2); Q3B(R2); Q3C(R6); Q5C; Q7 Q&As; S9; S9 Q&As.

Para esclarecimento sobre os termos e definições no contexto de implementação de Guias ICH acesse esse [link](#).

Quais os principais desafios para a implementação dos guias do ICH no Brasil?

A implementação de guias ICH requer investimentos de recursos humanos assim como financeiros e os desafios variam se observados da perspectiva da Autoridade Reguladora e da Indústria Farmacêutica. Considerando a alta demanda de trabalho da agência e número reduzido de servidores, o deslocamento de recursos humanos para envolvimento com as atividades do ICH tem sido um desafio.

No momento da implementação dos guias a etapa inicial que é a tradução dos Guias e documentos ICH para o Português não tem sido de fácil execução, a Agência não dispõe de tradutores e a contratação desse serviço por licitação muitas vezes dificulta a contratação de tradutor com expertise técnica no tema. Como os guias ICH são extremamente técnicos, complexos e abarcam uma gama de temas diversos a contratação de equipe especializada tem sido um desafio que vem sendo tratado por meio de parcerias com as associações da indústria farmacêutica. No entanto resta ao corpo técnico da própria agência a validação de todas as traduções, deslocando os recursos humanos especializados da Agência para essa atividade.

Guias que dependem de investimentos tecnológicos e aquisição de novas soluções requerem um maior esforço da agência uma vez que demandam recursos financeiros, o cumprimento de todas as etapas de licitação, procedimento longo, trabalhoso, multidisciplinar e burocrático.

Guias de alta complexidade necessitam de treinamento do conteúdo técnico para sua adequada implementação e temos buscado parcerias com o próprio ICH. A implementação dos guias requer o cumprimento do procedimento regulatório, é necessário passar por todas as etapas já definidas para a publicação de uma resolução, instrução normativa ou guia. Por fim, a implementação de guias ICH requer treinamento da equipe e mudança em processos e fluxos de trabalho.

Normas sanitárias de Farmacovigilância para as indústrias farmacêuticas: Resolução nº 04/2009 e Instrução Normativa nº 14/2009

A RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, foi a primeira norma específica de farmacovigilância destinada aos Detentores de Registro de Medicamentos de uso humano no Brasil. A partir de sua publicação, a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos passou a ser compulsória a todos os Detentores do Registro de Medicamentos em território nacional¹.

Ademais, essa RDC estabeleceu a inspeção em farmacovigilância e o envio pelos Detentores de Registro de Medicamentos de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Planos de Farmacovigilância e Planos de Minimização de Risco.

Para sua execução, guias técnicos específicos de orientação e complementação foram aprovados pela IN nº 14, de 27 de outubro de 2009:

- Anexo I – Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos;
- Anexo II – Relatório Periódico de Farmacovigilância;
- Anexo III – Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco;
- Anexo IV – Glossário da RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009.

As consultas públicas 551 e 552 e a previsibilidade regulatória

Com a adoção dos Guias ICH E2D e M1, houve necessidade de adequações na RDC nº 04/2009. O artigo 9º dessa Resolução, por exemplo, estabelece como padrão para o envio de notificações de eventos adversos a utilização do WHO-ART (Terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial da Saúde), enquanto o Guia do ICH M1 estabelece a terminologia MedDRA como padrão.

Portanto, a GFARM elaborou as seguintes minutas para a revisão da RDC nº 04/2009 e da IN nº 14/2009, respectivamente:

- Consulta Pública 551: Proposta de RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano;
- Consulta Pública 552: Proposta de IN que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos.

As Consultas Públicas ficaram abertas a contribuições por um prazo de 60 dias, de 12/09/2018 a 12/11/2018. Foram recebidas 22 fichas de contribuições, sendo 19 de pessoas jurídicas e 3 de pessoas físicas. As contribuições seguiram para análise técnica e posterior elaboração das propostas finais de RDC e IN, a serem apreciadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

Nessas minutas foram propostas as seguintes atualizações:

- Enfoque em Boas Práticas de Farmacovigilância;
- Inclusão e alteração de algumas definições, conforme Guia do ICH;
- Utilização do Dicionário *MedDRA*;
- Possibilidade de realização de atividades de Farmacovigilância entre empresas do mesmo grupo, sem ser considerada terceirização;
- Envio das notificações de eventos adversos pelos Detentores de Registro de Medicamentos, por meio de sistemas compatíveis com o sistema da Anvisa, de forma agrupada ou individual;
- Novos prazos para notificação de eventos adversos graves;
- Adoção da data de nascimento internacional do medicamento para envio dos Relatórios Periódicos de Avaliação de Benefício-Risco, conforme periodicidade estabelecida por princípio ativo.

Durante o período da CP e da fase de consolidação das contribuições recebidas, foram conduzidas diversas reuniões entre a GFARM e especialistas em farmacovigilância do setor regulado, representado pelas associações das indústrias farmacêuticas, tais como a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – INTERFARMA, a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais – ALANAC, Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro – SINFAR e o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo – SINDUSFARMA.

Com essas reuniões, a Anvisa pôde dirimir dúvidas do setor regulado e harmonizar conceitos, além de manter a transparência na gestão pública e a previsibilidade regulatória no setor farmacêutico.

Considerações finais

A farmacovigilância no Brasil, por intermédio da Anvisa, ganha espaço e promove ações de alinhamento às melhores práticas internacionais, em prol da segurança dos usuários de medicamentos. Neste sentido, a atualização da RDC de Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos de Uso Humano, realizada pela GFARM, representa uma importante etapa cumprida pelo Brasil como membro do ICH.

Referências bibliográficas

1. **ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Farmacovigilância. O que é Farmacovigilância? *Gerência de Farmacovigilância*. [Online] [Acesso em: 12/02/2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>.
2. **Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS.** História da Farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2008, Vol. 89, 3, pp. 246-251.
3. **ICH. International Council for Harmonisation.** About ICH. History. *ICH harmonisation for better health*. [Online] [Acesso em: 20/02/ de 2019]. Disponível em: <https://www.ich.org/about/history.html>.
4. **WHO. World Health Organization.** Essential medicines and health products. The WHO Programme for International Drug Monitoring. [Online] [Acesso em: 08/02/2019]. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/
5. **WHO. World Health Organization.** Essential medicines and health products. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre (UMC). [Online] [Acesso em: 08/02/2019]. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/col-lab-centre-uppsala/en/>
6. **WHO. World Health Organization.** Pharmacovigilance: New Challenges for WHO. [Online] [Acesso em: 08/02/2019]. Disponível em: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2016_Pharmacovigilance.pdf.
7. **ICH. International Council for Harmonisation.** About ICH. Members & Observers. *Current Members and Observers*. [Online] [Acesso em: 20/02/2019]. Disponível em: www.ich.org/about/members-observers.html
8. **ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Anvisa é novo membro do ICH. [Online] [Acesso em: 22/02/2019]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false.

NOTIFIQUE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E VACINAS NO <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>



Expediente

ELABORADORES

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Nelson Araújo

NÚCLEO EDITORIAL

Anvisa

- Fernanda Simioni Gasparotto
- Fernanda Maciel Rebelo
- Marcelo Vogler de Moraes
- Nelson Araújo
- Pauliana Almeida de Alencar Andrade
- Yannie Silveira Gonçalves

Fiocruz

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Flávia Tavares Silva Elias
- Daniella Cristina Rodrigues Pereira

REVISÃO

- Cejana Cirilo Passos
- Flávia Tavares Silva Elias
- Marcelo Vogler de Moraes

QUER SABER MAIS
INFORMAÇÕES
SOBRE O ICH?

ACESSE:
WWW.ICH.ORG/