



FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

MARCELO VOGLER DE MORAES
Gerência de Farmacovigilância - GFARM



O que é Farmacovigilância?

Conceitos

A ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos e quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

(OMS, 2002)

Pré-mercado

Pós-mercado

RISCO



Eventos Adversos (EA)

Qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que **não possui, necessariamente, relação causal** com esse tratamento.



RAM



Erro de
medicação



RAM/ DQ



Uso não
aprovado



Abuso



Intoxicação



Inefetividade



Interação

Escopo – Problemas relacionados a medicamentos (PRM)



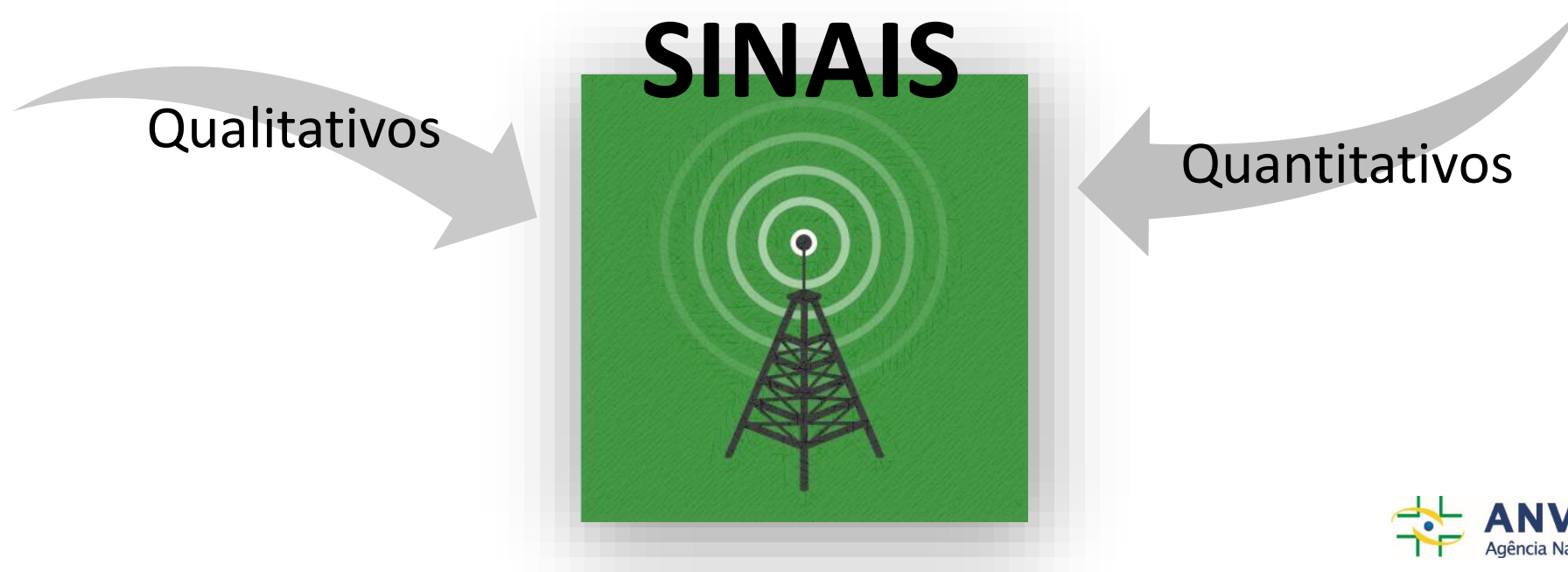
Tipos de sistema de FV

- **Vigilância passiva - Notificação voluntária** – considerado o método básico em farmacovigilância.
- **Vigilância ativa**
 - A escolha do sistema depende das características do evento sob vigilância, da estrutura e dos recursos disponíveis.



Farmacovigilância

Atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos (EA) ou outros problemas relacionados a medicamentos.





Sinal qualitativo

Percepção do aumento do número de casos notificados ou percepção de que determinado(s) caso(s) possui(em) relevância para a segurança dos pacientes, devido à sua natureza, gravidade ou especificidade.



Sinal qualitativo

Um relato de evento adverso (EA) poderá ser considerado sinal qualitativo se acrescentar dados novos e relevantes a uma ou mais das seguintes categorias:

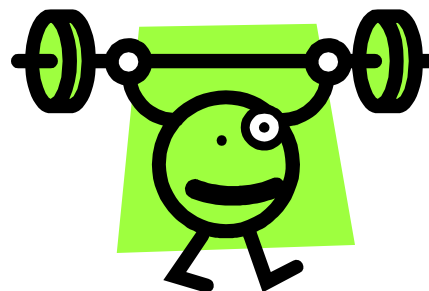
- Natureza do EA: por exemplo, o primeiro caso de hepatite
- Gravidade do EA: por exemplo, o primeiro caso de hepatite fulminante
- Especificidade do EA: por exemplo, o primeiro caso de hepatite colestática
- Definição de novo fator de risco: por exemplo, hepatite em pacientes com AIDS.

(Cobert & Biron, 2002)



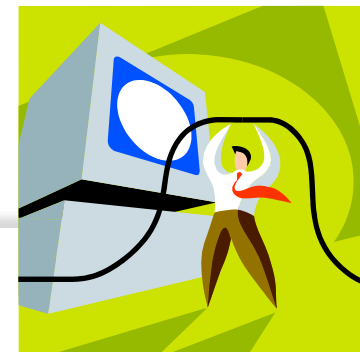
Sinal qualitativo

Ampliação do sinal - Quando essas notificações da associação medicamento X EA se repetem em diferentes instituições, diferentes localidades, diferentes países, o sinal é fortalecido.





Sinal quantitativo



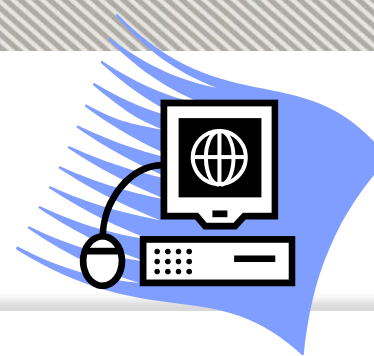
Gerado a partir da observação do aumento da frequência de eventos adversos em populações. Há uma relação entre o número de casos recebidos e um denominador (quantidade distribuída).

Métodos quantitativos para geração de sinais são aplicados a grandes bancos de dados, identificando sinais de modo sistemático e automático.

Buscam evidência estatística da ocorrência do aumento de frequência de relatos de suspeitas de pares medicamento/ evento adverso.



Data mining



A mineração ou prospecção de dados consiste na extração da informação contida implicitamente nos dados e previamente desconhecida que possa ser útil para alguma finalidade. O termo engloba um conjunto de técnicas destinadas a obter conhecimentos processáveis de grandes bancos de dados.

Tem por objetivo pesquisar na base de dados combinações entre medicamentos e reações adversas;

Se para uma dada **reação adversa** existe uma desproporção entre o **número de notificações a um medicamento específico**, comparando com o resto da base de dados, é detectado um sinal de desproporção.



Data mining

Proportional Reporting Ratio (PRR) - EMA

Information Component (IC) - WHO

Empirical Bayes Geometric Mean

Multi-Gamma Poisson Shrinker

Yule's Q

Reporting Odds

Incidence Rate Ratio



NOTIFICAÇÕES

Notificação espontânea

- Profissionais de saúde (NOTIVISA)
- Usuários (NOTIVISA, SAT)

Notificação estimulada e Vigilância ativa

- Rede Sentinela (desde 2001)
- 240 hospitais
- Parcerias com o MS

Notificação Compulsória (RDC nº 04/2009)

- Empresas detentoras de registro: notificações caso a caso (NOTIVISA) e Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)



Como Notificar?

O **NOTIVISA** é o sistema de informação que visa fortalecer a vigilância pós-uso/ pós-comercialização, hoje conhecida como **VIGIPÓS**, por meio do monitoramento de eventos adversos (EA) e de queixas técnicas (QT) associados aos produtos sob vigilância sanitária.

Portaria 1.660/2009 (Ministério da saúde)



Como Notificar?

Notícias

Publicações

ATUAÇÃO

Regulamentação

Registros e Autorizações

Fiscalização e Monitoramento

Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

Educação e Pesquisa

Notivisa



Sistema

Relate aqui problemas encontrados no uso dos produtos sob vigilância sanitária.

ACESSE MAIS



Propaganda



Regras

Conheça as regras básicas de publicidade para medicamentos e alimentos.

ACESSE MAIS



Rede Sentinela



Risco à Saúde

Conheça a rede de serviço como observatório para o gerenciamento de riscos à

ACESSE



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Notificação Voluntária no Brasil

Quem pode notificar ?

- **Profissionais de saúde - médicos, farmacêuticos, enfermeiros e cirurgiões-dentistas**
- **Cidadãos (usuários de medicamentos)**
- **Instituições – Rede Sentinela / Detentores de Registro (compulsório)**



Notificação Voluntária no Brasil

- Dados mínimos para notificação:
 - Iniciais do paciente;
 - Sexo;
 - Idade (mesmo que aproximada);
 - Pelo menos um medicamento suspeito;
 - Pelo menos uma reação suspeita;
 - Identificação do notificador.

Campos do Notivisa: no primeiro nível, 39 campos sendo 14 obrigatórios. No segundo nível, ao responder SIM para algumas perguntas, abre-se mais 13 campos, sendo 4 obrigatórios.

Resumindo, o Notivisa conta com 52 campos, sendo possível notificar apenas preenchendo 14 destes.



Notificação Compulsória no Brasil

Notificação e prazos

Os Detentores de Registro devem encaminhar as notificações à Vigilância Sanitária obedecendo aos critérios e prazos a seguir:

- I. Os Detentores de Registro deverão notificar todo **evento adverso grave** ocorrido em território nacional que envolva **óbito ou risco de morte**, sendo estabelecido o prazo máximo de **7 (sete) dias corridos**.

- II. Os Detentores de Registro deverão notificar **os demais eventos adversos graves** ocorridos em território nacional, sendo estabelecido o prazo máximo de **15 (quinze) dias corridos**.



Notificação Compulsória no Brasil

Notificação e prazos

- ❑ Os detentores de registro de medicamentos **devem incluir todas as notificações recebidas no Relatório Periódico de Farmacovigilância, inclusive os eventos não graves**, mesmo quando ocorridos em outros países.



WHO Programme for International Drug Monitoring



- Desde 1978, o Programa é operacionalizado pelo **Uppsala Monitoring Centre (UMC)**, na Suécia
- Reúne atualmente 127 países-membros oficiais

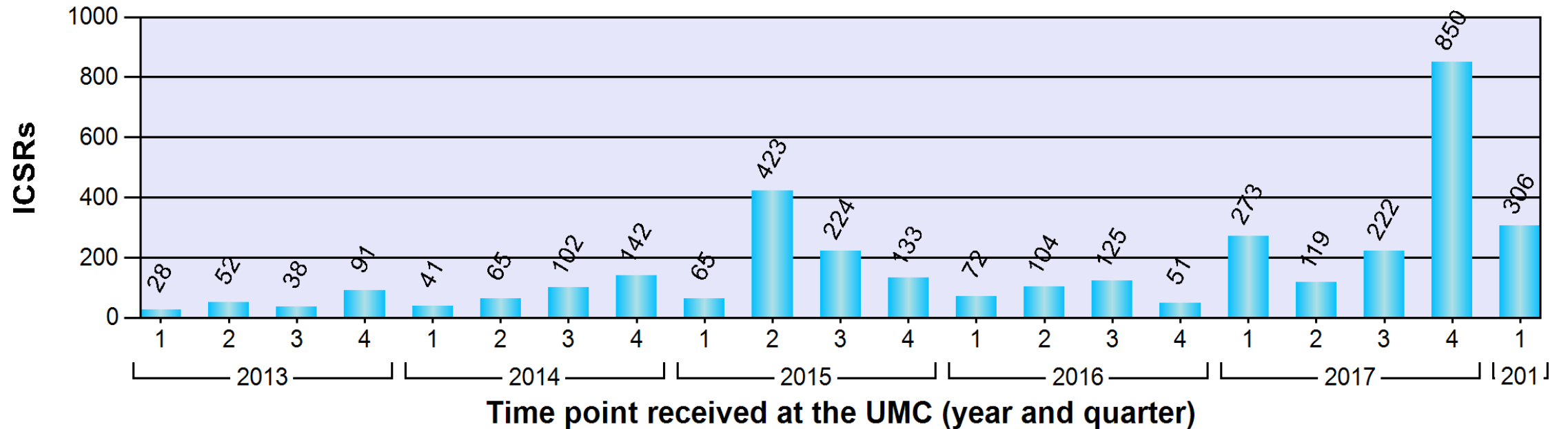
- Atualmente, o **Vigibase** (banco de dados da OMS) ultrapassou a marca de 15 milhões de notificações,
- O Brasil é membro desde 2011

Fonte: Uppsala Monitoring Centre (<https://www.who-umc.org/>)



Notificação Voluntária no Brasil - OMS

Number of ICSRs per quarter (Brazil_Anvisa)





Análise das Notificações



O que é feito após o recebimento das notificações?

Não necessariamente todas as notificações recebidas serão investigadas isoladamente

O processo de investigação ocorrerá sempre que for detectada necessidade de conhecimento mais profundo do problema, por meio de critérios estabelecidos.



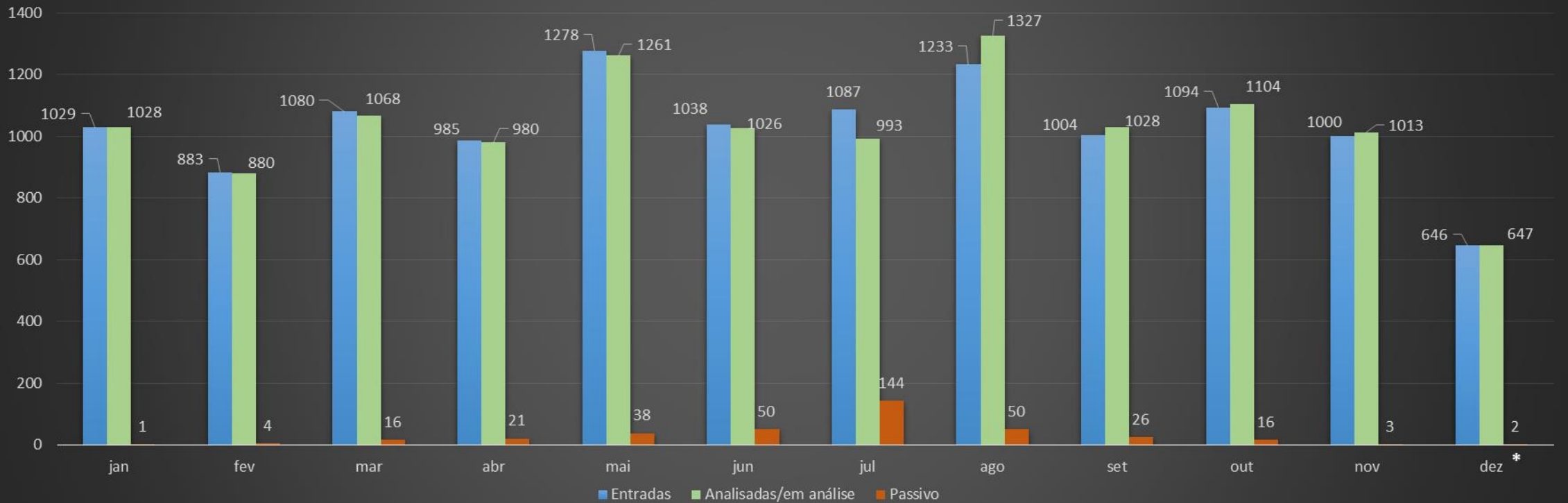
Classificação da RAM

- Tipo;
- Gravidade;
- Expectativa;
- Causalidade.



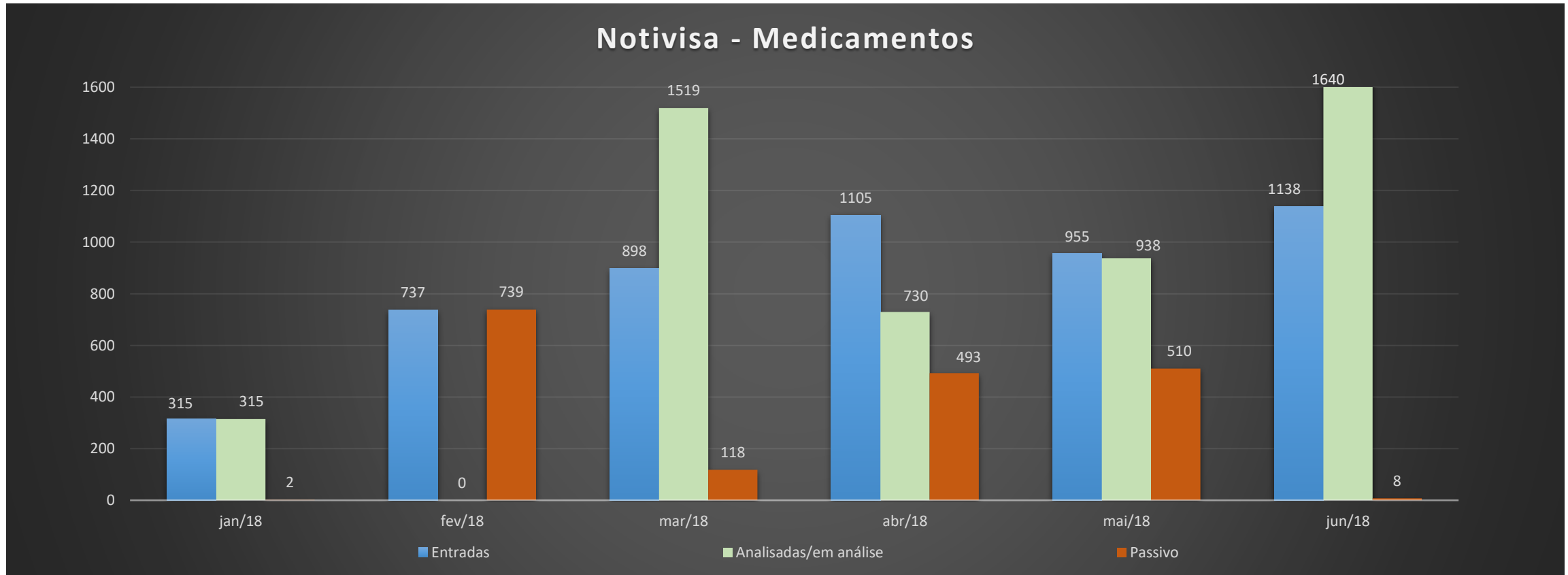
Notificação Voluntária no Brasil

NOTIVISA - Medicamentos





Notificação Voluntária no Brasil



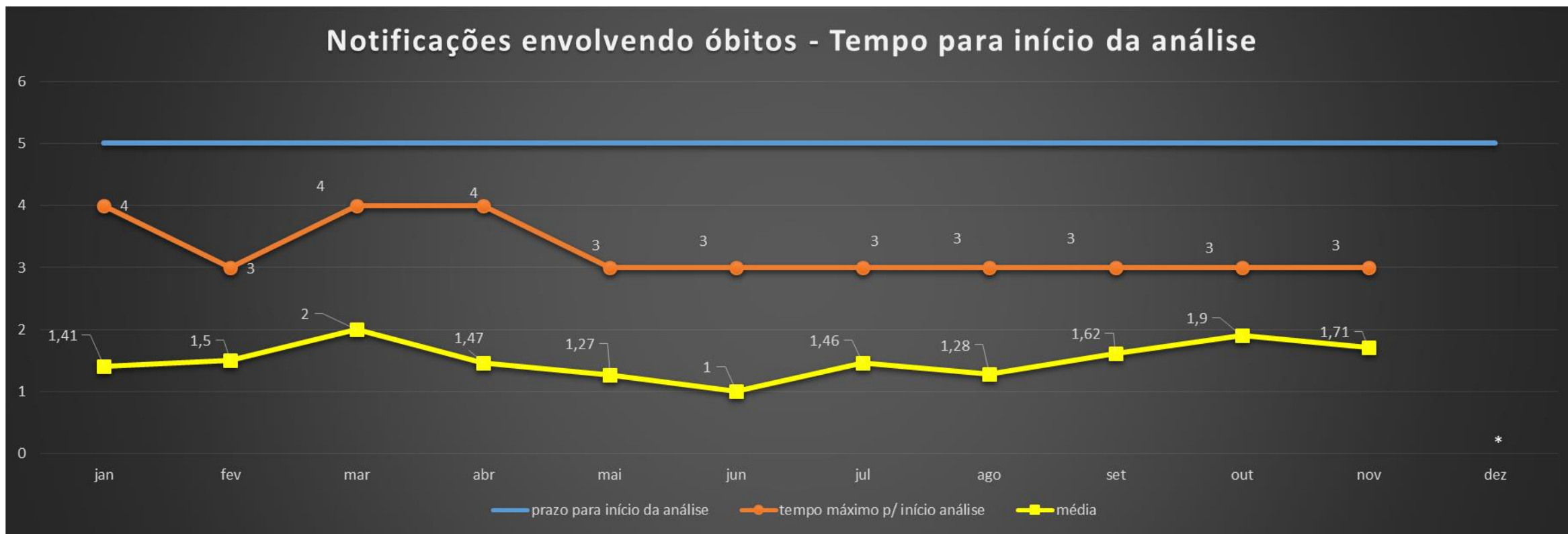


Notificação Voluntária no Brasil



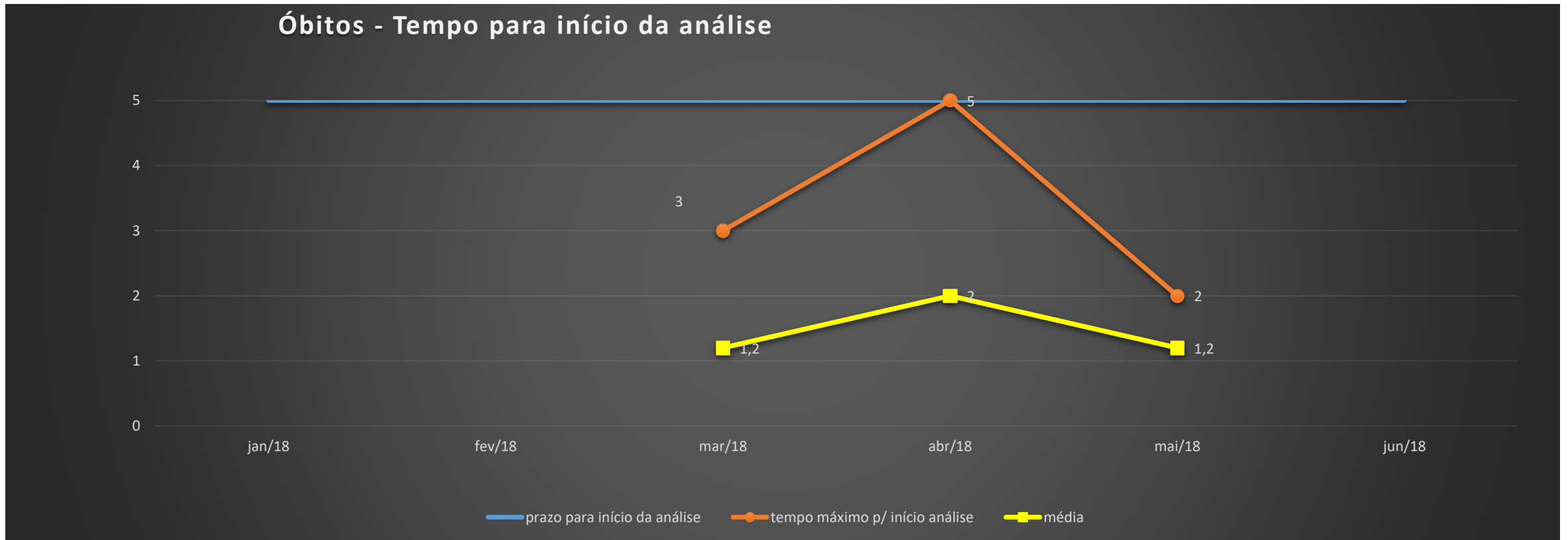


Notificação Voluntária no Brasil



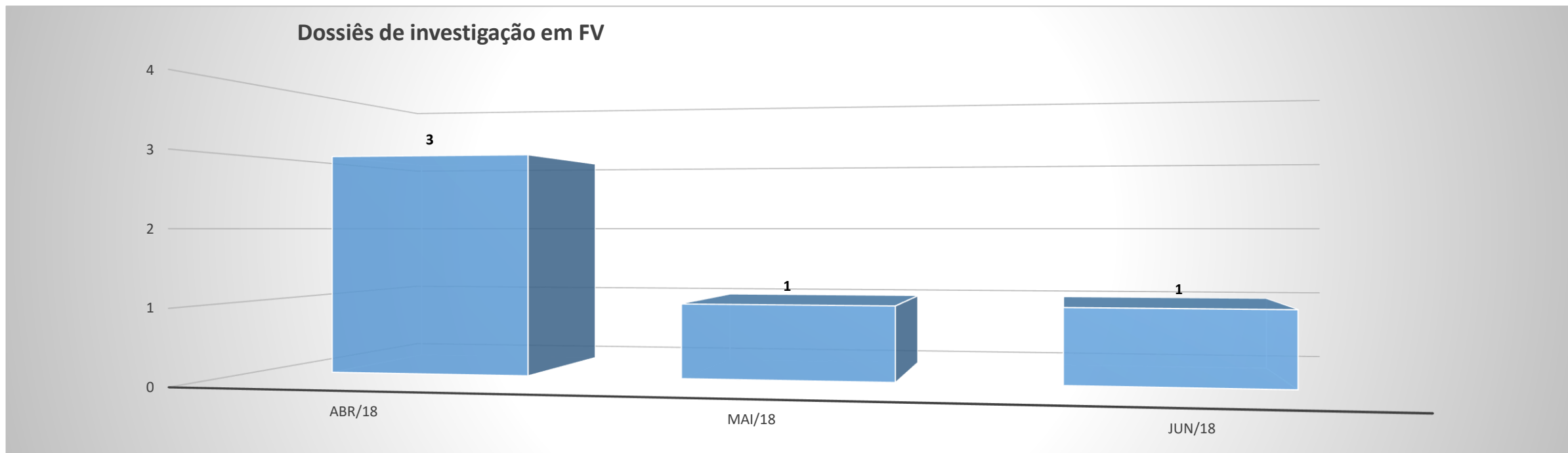


Notificação Voluntária no Brasil





Dossiês de Investigação





Demais processos de trabalho

Plano de Farmacovigilância/Plano de Minimização de Risco

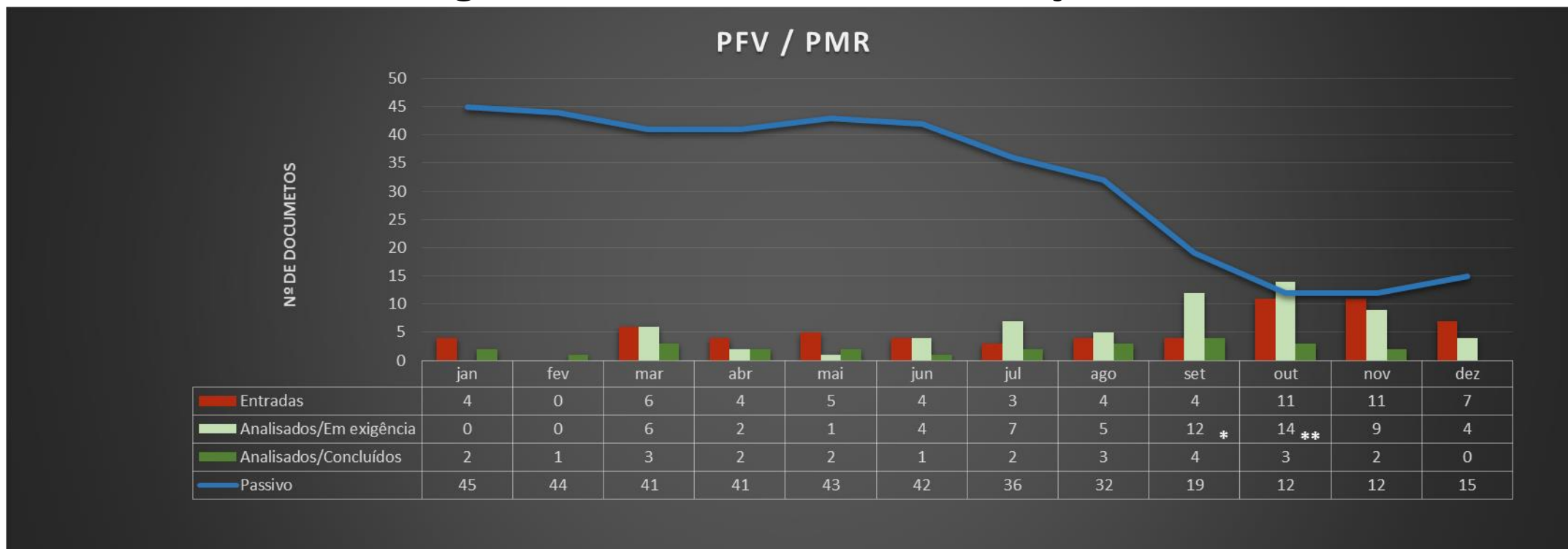
Análise de Planos de Farmacovigilância (PFV) e Planos de Minimização de Riscos (PMR)

Os PFV são enviados pelas empresas, no momento do petiçãoamento de concessão de registro de medicamentos biológicos novos, biológicos, medicamentos novos, nova associação em dose fixa, nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração, nova Indicação terapêutica e medicamento com mesmo(s) IFA(s) de medicamento novo já registrado ou a qualquer momento, por solicitação da ANVISA. Adicionalmente aos PFV, os PMR são enviados por ocasião do registro, ou a qualquer momento, para qualquer medicamento.



Demais processos de trabalho

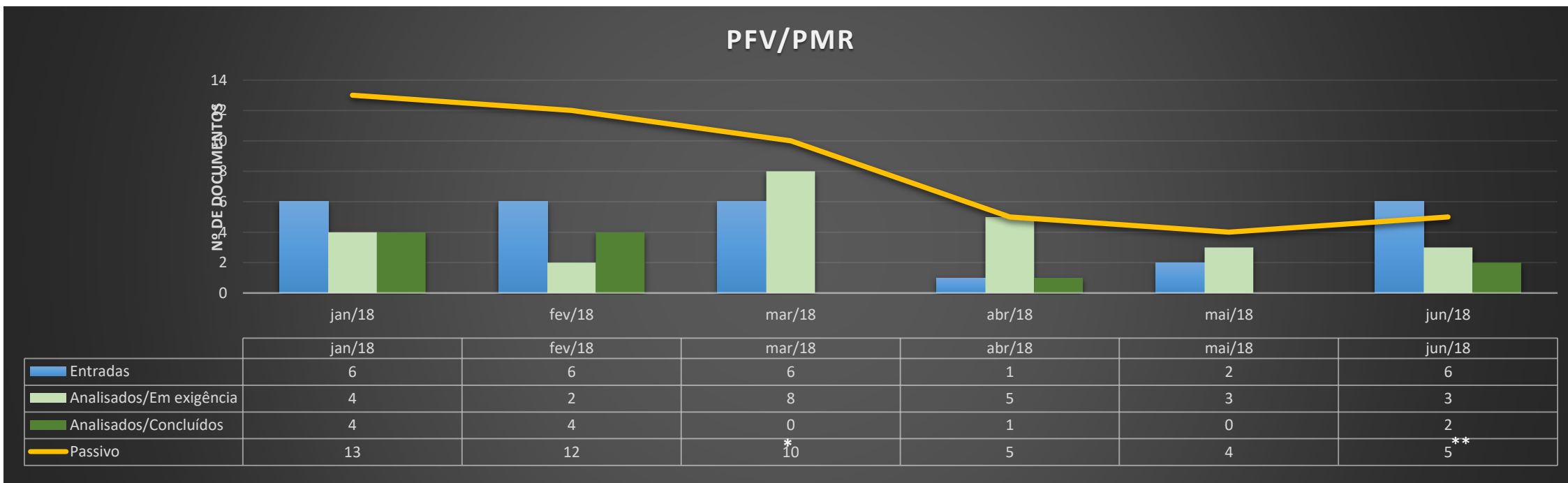
Plano de Farmacovigilância/Plano de Minimização de Risco





Demais processos de trabalho

Plano de Farmacovigilância/Plano de Minimização de Risco





Demais processos de trabalho

Relatório Periódico de Farmacovigilância

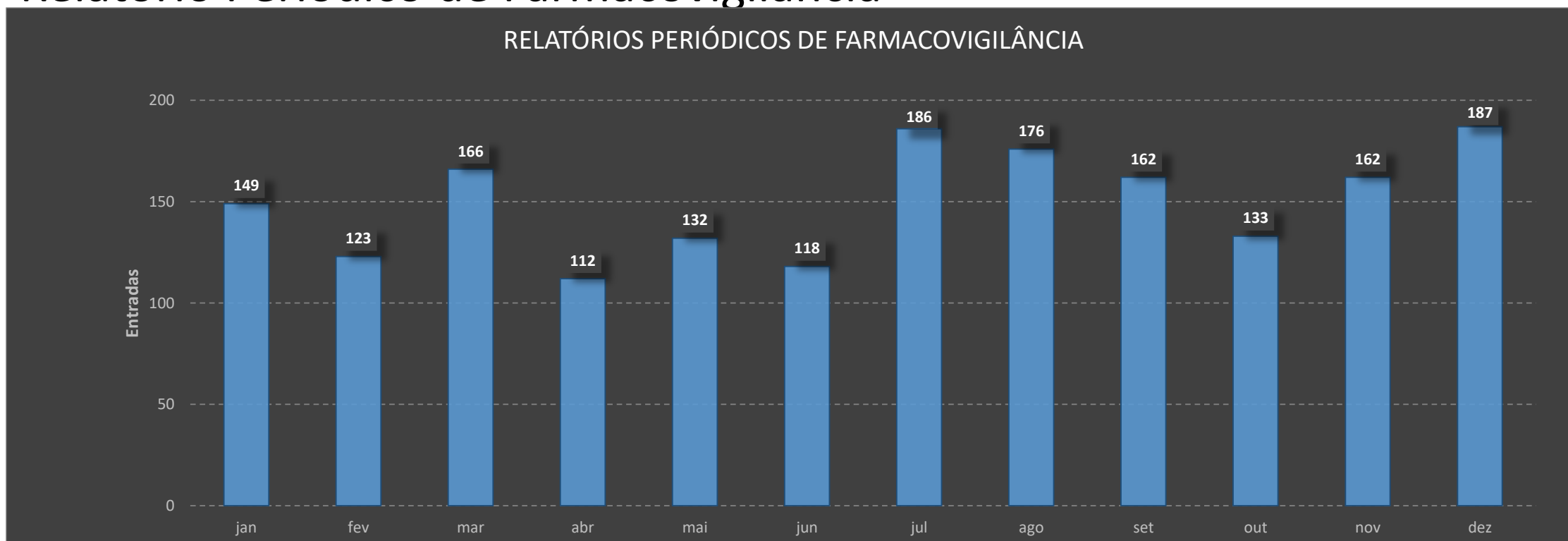
Análise de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RFV)

Os sumários dos RFV são enviados pelas empresas com as seguintes periodicidades: semestral (registros novos até o segundo ano de registro); anual (registros novos do terceiro ano até a primeira renovação) e nas renovações de registro. Para medicamentos novos, são encaminhados os RPV completos ao final do 1º e 2º anos de registro.



Demais processos de trabalho

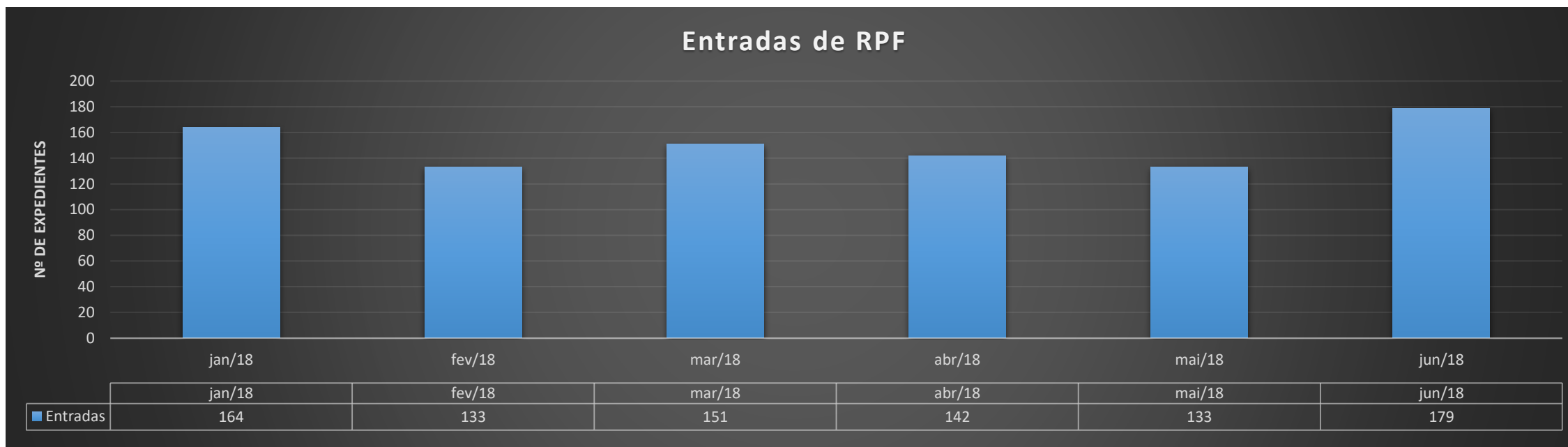
Relatório Periódico de Farmacovigilância





Demais processos de trabalho

Relatório Periódico de Farmacovigilância





Demais processos de trabalho

Petições de Isenção de Prescrição

Análise de Petições de Isenção de Prescrição

Avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e Planos de Minimização de Risco (quando aplicável) anexados à petição de solicitação de enquadramento de medicamentos como isento de prescrição, de acordo com a RDC nº 98/2016.



Demais processos de trabalho

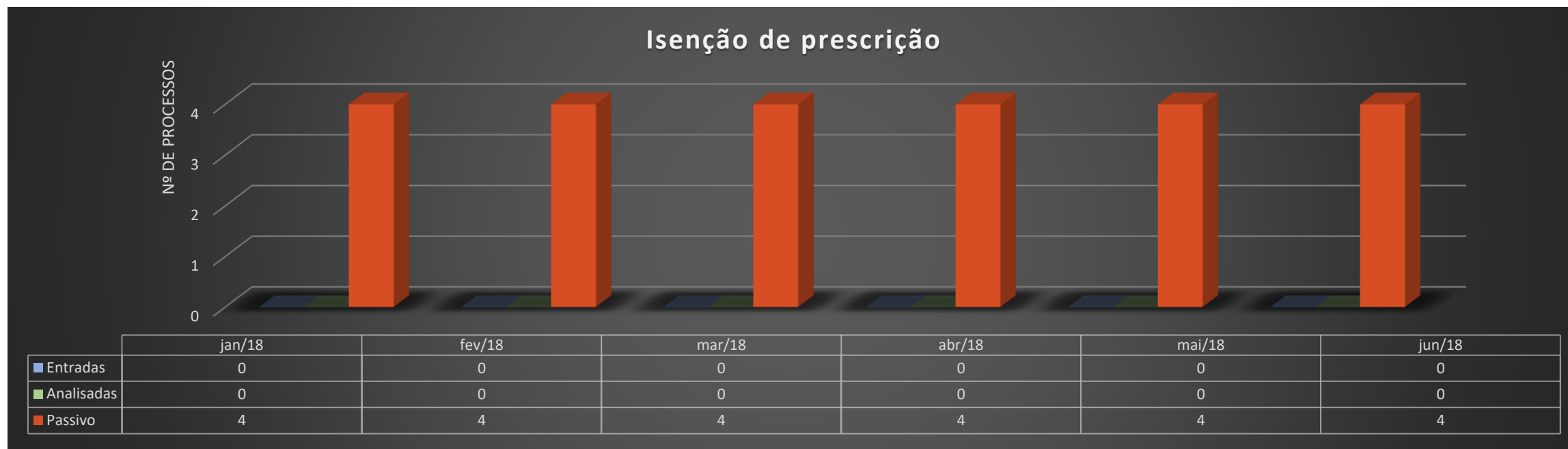
Petições de Isenção de Prescrição





Demais processos de trabalho

Petições de Isenção de Prescrição





Demais processos de trabalho

Inspeções para verificação das Boas Práticas em Farmacovigilância

Inspeções em Farmacovigilância

Atividade realizada pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária com o objetivo de verificar, a qualquer momento, a implementação e execução das Boas Práticas em Farmacovigilância, com base na legislação sanitária vigente.



Inspeção em Farmacovigilância

- * Objetivo: avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas.
- * Conduzidas pela Anvisa ou pelas autoridades sanitárias estaduais, municipais e do Distrito Federal.
- * Podem ser de rotina ou motivadas por determinado aspecto de segurança.
- * Realizada com base em **análises documentais, entrevistas e revisão de base de dados** para avaliação do cumprimento das exigências legais.



Classificação final da inspeção



Satisfatório



Em exigência



Insatisfatório



Vigimed



Projeto Vigimed

1. Contexto

- Como membro da OMS, a Anvisa tem o compromisso de enviar periodicamente ao UMC os relatos de casos individuais de segurança (ICSR) em formato internacional, o ICH-E2B.
- Os dados enviados pelo Brasil ajudam a compor a base de dados mundial que se chama *Vigibase*, composta por 16 milhões de relatos de casos individuais de segurança (ICSR) submetidos por mais de 120 países
- Atualmente, a transmissão dos dados nacionais se dá de forma manual, preenchendo-se um formulário do UMC para cada caso no Vigiflow.
- Mesmo considerando o período de dez anos decorridos desde a instituição do Notivisa, verifica-se que o sistema de informações adotado pela Anvisa não atende às necessidades da área para o devido cumprimento de suas atribuições institucionais.



Projeto Vigimed

1. Contexto

- Histórico de problemas com o Notivisa - manutenções corretivas e evolutivas - 320 entre 2008 e 2016;
- Impossibilidade de importação de séries de dados, por esse motivo, as empresas farmacêuticas precisam dedicar recursos humanos para a notificação manual dos eventos adversos graves (RDC 4 de 10/02/2009)
- Não é possível importar para o Notivisa os dados do Periweb – os dados de SP não compõem o banco nacional
- Ausência de ferramentas analíticas e estatísticas e de visualização dos dados - tendências que possam sugerir mudanças no perfil de segurança dos medicamentos.
- Não é possível a exportação do banco de dados para fins de análise de rotina ou esporádica – demandas esporádicas que levam até 20 dias pelas dificuldades – não há dicionário de dados



Projeto Vigimed

1. Contexto

- Não permite que mensagens no formato E2B (R3) sejam recebidas ou enviadas, o que impossibilita o envio de dados ao *Vigibase* no formato requerido pelo UMC. Em 2017 a Anvisa enviou 1.473 ICSR para a OMS do total de 12.131 recebidas no Notivisa (12,1%).
- O Notivisa funciona apenas com navegador Internet Explorer que ocupa a sexta posição entre os navegadores disponíveis no mercado com 3% de usuários.
- Apresenta instabilidade constante, o que gera dificuldade ou impossibilidade de os usuários realizarem as notificações.
- No final de 2017 e início de 2018 houve um decréscimo significativo de notificações, de modo que o total de óbitos detectados que apresentava valor médio de 13,45 entre janeiro e novembro de 2017 caiu para zero nos meses de dezembro de 2017 e janeiro de 2018.



Projeto Vigimed

1. Contexto

- Compromissos da farmacovigilância junto ao ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use :
 - E2B que trata dos elementos de dados para transmissão de relatórios de casos individuais de segurança (ICSR)
 - M1: Adoção do Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA como dicionário padrão de termos médicos.
 - E2D: Gerenciamento de Dados de Segurança Pós-Aprovação: Definições e Padrões para Relatórios Expedidos (aplicação dos termos e definições na fase de pós-comercialização dos medicamentos)



Projeto Vigimed

1. Contexto

- Contratação de nova solução:
 - Foi elaborado um termo de referência para contratação.
 - A previsão para a publicação do edital é julho de 2018 – pode ser adiada.
 - Período de 1 a 2 anos para implementação após a contratação



Projeto Vigimed

2. Proposta para nova solução

- O Vigiflow é um sistema web-based para o gerenciamento dos relatórios de casos individuais de segurança (ICSR) que é disponibilizado aos centros nacionais de farmacovigilância do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS).
- Suporte à coleta, processamento e compartilhamento de dados de ICSR de modo a facilitar a efetiva análise dos dados.
- Contempla o uso da terminologia internacional MedDRA e a importação e exportação de dados em formato harmonizado, arquivos XML ICH E2B, para intercâmbio de dados entre empresas farmacêuticas e autoridades sanitárias e também com a base de dados global da OMS, o Vigibase.
- Mantido pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC) em Uppsala, Suécia.
- É adotado por 80 países e utilizado por quase todos os países da América Latina com exceção do México, Costa Rica e Chile.



Projeto Vigimed

2. Proposta para nova solução - Vantagens

- Fácil implementação - basicamente configuração das contas.
- Baixo custo – U\$ 1000/ano sem limite de contas
- Definição de perfis de acesso: nível nacional, estadual/distrital e municipal, além das instituições.
- Importação e exportação de dados (arquivos XML ICH E2B)
- Terminologia internacional MedDRA
- Envio automático dos relatos de casos individuais de segurança (ICSR) ao centro internacional colaborador da OMS (UMC) – obrigatoriedade da Anvisa como membro da OMS.
- Notificação de usuários e profissionais de saúde dispensa cadastro prévio – Ereporting
- Avaliação de causalidade com opções para causalidade OMS-UMC, causalidade AEFI da OMS e métodos Naranjo.



Projeto Vigimed

2. Proposta para nova solução - Vantagens

- Ferramentas analíticas – Vigylise – 16 milhões de ICSR submetidos por mais de 120 países.
- Compatível com os principais navegadores de internet - Google Chrome, Internet Explorer e Mozilla Firefox
- Notificação de desvios de qualidade deve ser feita no mesmo formulário de eventos adversos – o usuário não precisa definir de antemão do que se trata a notificação
- A adoção do *Vigiflow* dispensaria gastos com manutenção, pois todas as correções e melhorias da aplicação são de responsabilidade do UMC
- A nova versão do *Vigiflow* está sendo traduzida para a língua portuguesa por Cabo Verde, país que adotou a ferramenta.



Projeto Vigimed

3. Status e próximos passos

➤ Status:

- Processo Administrativo
- Elaboração do projeto de implementação
- Nota técnica com avaliação inicial
- Reunião com CVS – SP em 25/04
- Análise jurídica pela Anvisa do Contrato de utilização do Vigiflow

➤ Próximos passos:

- Assinatura do Contrato com UMC
- Customização do sistema – tradução e identidade visual
- Implementação – validação e transição
- Divulgação – comunicação e treinamento



farmacovigilancia@anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br

**Participe da pesquisa sobre
notificações em Farmacovigilância**

Acesse o QR Code, o link abaixo ou visite nosso estande



pt.surveymonkey.com/r/surveyfarmacovigilancia

**Ajude-nos a compreender as práticas de
notificação dos profissionais de saúde**

Gerência de Farmacovigilância
Agência Nacional de Vigilância Sanitária